

Dodatak III

Sažetak opisa svojstava lijeka i Uputa o lijeku

**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA
I UPUTA O LIJEKU**

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

<lijek koji sadrži aprotinin >
[Vidjeti Dodatak I – ispunjava država članica]

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

[Ispunjava država članica]

3. FARMACEUTSKI OBLIK

[Ispunjava država članica]

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aprotinin je indiciran za profilaktičku primjenu kako bi se smanjio gubitak krvi i transfuzija krvi u odraslih bolesnika s visokim rizikom od velikog gubitka krvi u kojih će se provesti izolirana operacija ugradnje prenosnice uz uporabu kardiopulmonalnog premoštenja (tj. operacija ugradnje prenosnice koronarne arterije koja nije u kombinaciji s drugim kardiovaskularnim kirurškim zahvatima).

Aprotinin se smije primijeniti samo nakon pažljivog razmatranja koristi i rizika i razmatranja drugih dostupnih liječenja (vidjeti dio 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Prije primjene aprotinina može se razmotriti provođenje odgovarajuće pretrage na IgG protutijelo specifično za aprotinin (vidjeti dio 4.3).

Odrasli:

Zbog rizika od alergijskih/anafilaktičkih reakcija, svim bolesnicima treba primijeniti probnu dozu od 1 ml (10 000 KIU) najmanje 10 minuta prije preostale doze. Nakon što primjena probne doze od 1 ml prođe mirno, može se dati terapijska doza. Mogu se primijeniti H₁-antagonist i H₂-antagonist 15 minuta prije probne doze aprotinina. U svakom slučaju, potrebno je imati na raspolaganju spremno standardno hitno liječenje za anafilaktičke i alergijske reakcije (vidjeti dio 4.4).

Udarina doza od 1 - 2 milijuna KIU primjenjuje se kao spora intravenska injekcija ili infuzija u trajanju od 20 - 30 minuta nakon uvođenja anestezije i prije sternotomije. Dodatnih 1 - 2 milijuna KIU treba dodati u otopinu za pokretanje stroja za izvantjelesni krvotok. Da bi se izbjegla fizička inkompatibilnost aprotinina i heparina, kad se dodaju u otopinu za pokretanje stroja, svaki od njih se mora dodati tijekom recirkulacije otopine za pokretanje stroja kako bi se osiguralo odgovarajuće razrjeđenje prije nego što se jedna komponenta pomiješa s drugom. Nakon početne bolus infuzije slijedi primjena kontinuirane infuzije od 250 000 – 500 000 KIU na sat sve do kraja operacije.

Općenito, ukupna količina aprotinina primijenjenog po kuri liječenja ne smije prekoračiti 7 milijuna KIU.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost u djece u dobi ispod 18 godina nisu ustanovljene.

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupno kliničko iskustvo ukazuje na to da u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega nije potrebna posebna prilagodba doze.

Oštećenje funkcije jetre

Nema dostupnih podataka o preporučenim dozama za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre.

Stariji bolesnici

Zabilježeno kliničko iskustvo nije prepoznalo razlike u odgovorima starijih bolesnika.

Način primjene

Aprotinin treba dati infuzijom kroz centralni venski kateter. Isti se lumen ne smije koristiti za primjenu nekih drugih lijekova. Kad se koristi višelumenski centralni kateter, nije potreban zasebni kateter.

Aprotinin se smije dati bolesnicima samo u ležećem položaju i mora se dati polako (najbrže 5 - 10 ml/min) kao intravenska injekcija ili kratkotrajna infuzija.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s pozitivnim nalazom pretrage na IgG protutijelo specifično za aprotinin imaju povišeni rizik od anafilaktičke reakcije kad se liječe aprotininom. Stoga je primjena aprotinina u ovih bolesnika kontraindicirana.

U slučaju da prije liječenja nije moguće provesti pretragu na IgG protutijelo specifično za aprotinin, primjena aprotinina je kontraindicirana u bolesnika sa sumnjom na prethodnu izloženost, uključujući fibrinsko ljepljivo, u prethodnih 12 mjeseci.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aprotinin se ne smije primjenjivati kad se operacija ugradnje koronarne prenosnice kombinira s drugim kardiovaskularnim kirurškim zahvatom, zato što omjer koristi i rizika aprotinina u drugim kardiovaskularnim postupcima nije ustanovljen.

Laboratorijsko praćenje antikoagulacije tijekom kardiopulmonalnog premoštenja

Aprotinin nije sredstvo koje štedi heparin i važno je da se tijekom terapije aprotininom održi odgovarajuća antikoagulacija heparinom. U bolesnika liječenih aprotininom tijekom operacije, kao i u satima nakon operacije, očekuje se produljenje parcijalnog tromboplastinskog vremena (PTT) i celitom aktiviranog vremena zgrušavanja (Celite ACT). **Stoga se parcijalno tromboplastinsko vrijeme (PTT) ne smije koristiti za održavanje odgovarajuće antikoagulacije heparinom. U bolesnika pri kardiopulmonalnom premoštenju uz terapiju aprotininom preporučuje se jedna od tri metode za održavanje odgovarajuće antikoagulacije: aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT), fiksna doza heparina ili titracija heparina (vidjeti niže). Ako se koristi aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT) za održavanje odgovarajuće antikoagulacije, u prisutnosti aprotinina preporučuje se minimalno celitom aktivirano vrijeme zgrušavanja od 750 sekundi ili kaolinom aktivirano vrijeme zgrušavanja od 480 sekundi, neovisno o učincima hemodilucije i hipotermije.**

Dodatna napomena o primjeni uz izvantjelesni krvotok

U bolesnika u kojih se koristi kardiopulmonalno premoštenje uz terapiju aprotininom preporučuje se jedna od sljedećih metoda za održavanje odgovarajuće antikoagulacije:

- Aktivirano vrijeme zgrušavanja (ACT)

ACT nije standardizirani koagulacijski test i prisutnost aprotinina drugačije djeluje na različite formulacije za test. Na test nadalje utječu različiti učinci razrjeđenja i temperature tijekom kardiopulmonalnog premoštenja. Opaženo je da aprotinin ne povišuje ACT pomoću kaolina u istom stupnju kao ACT pomoću dijatomejske zemlje (celita). Dok se protokoli razlikuju, u prisutnosti aprotinina preporučuje se minimalno celitom aktivirano vrijeme zgrušavanja od 750 sekundi ili kaolinom aktivirano vrijeme zgrušavanja od 480 sekundi, neovisno o učincima hemodilucije i hipotermije. Potražite savjet proizvođača ACT-testa kako tumačiti test u prisutnosti aprotinina.

- Fiksne doze heparina

Standardna udarna doza heparina primijenjena prije kanulacije srca plus količina heparina dodanog u volumen otopine za pokretanje stroja za izvantjelesni krvotok treba ukupno iznositi najmanje 350 IU/kg. Dodatni heparin treba primijeniti u fiksnoj dozi na temelju tjelesne težine bolesnika i trajanja kardiopulmonalnog premoštenja.

- Određivanje razine heparina

Za mjerenje razine heparina može se koristiti titracija protamina, metoda na koju aprotinin ne utječe. Prije primjene aprotinina treba provjeriti odgovor na dozu heparina, procijenjen pomoću titracije protaminom, kako bi se odredila udarna doza heparina. Dodatni heparin treba primijeniti na temelju razine heparina mjerenih titracijom protamina. Ne smije se dopustiti da razine heparina tijekom kardiopulmonalnog premoštenja padnu na vrijednost ispod 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ili ispod razine određene testiranjem odgovora na dozu heparina provedenog prije primjene aprotinina.

U bolesnika liječenih aprotininom, neutralizacija heparina protaminom nakon prekida kardiopulmonalnog premoštenja treba se temeljiti ili na fiksnom omjeru prema količini primijenjenog heparina ili biti kontrolirana pomoću metode titracije protaminom.

Važno: aprotinin nije sredstvo koje štedi heparin.

Konzerviranje presatka

Krv koja se izvuče iz centralne infuzijske linije za aprotinin ne smije se koristiti za konzerviranje presatka.

Ponovno izlaganje aprotininu

Primjena aprotinina, osobito bolesnicima koji su u prošlosti primili aprotinin (uključujući aprotinin kojeg sadrže fibrinska ljepila), zahtijeva pažljivu procjenu omjera rizika i koristi zato što može nastati alergijska reakcija (vidjeti dio 4.3 i 4.8). Iako većina slučajeva anafilaksije nastaje kod ponovnog izlaganja unutar prvih 12 mjeseci, zabilježeni su i pojedinačni slučajevi anafilaksije koji su nastali kod ponovnog izlaganja nakon više od 12 mjeseci.

Tijekom liječenja aprotininom potrebno je imati spremno standardno hitno liječenje alergijskih/anafilaktičkih reakcija.

Procjena mogućnosti alergijskih reakcija

Svi bolesnici liječeni aprotininom prvo trebaju primiti probnu dozu da bi se procijenila mogućnost nastanka alergijskih reakcija (vidjeti dio 4.2). Probna doza aprotinina smije se primijeniti samo kad su na mjestu dostupna sredstva i oprema za zbrinjavanje akutnih anafilaktičkih reakcija.

Oštećenje bubrega

Rezultati najnovijih opažajnih ispitivanja pokazuju da aprotinin može biti okidač za poremećaj funkcije bubrega, osobito u bolesnika s već postojećim poremećajem funkcije bubrega. Analizom svih objedinjenih ispitivanja kontroliranih placebom u bolesnika kojima se ugradila prenosnica koronarne arterije, u bolesnika na terapiji aprotininom pronađene su povišene vrijednosti serumskog kreatinina >0,5 mg/dl iznad početne razine (vidjeti dio 5.1). Stoga se savjetuje pažljivo razmatranje ravnoteže rizika i koristi prije primjene aprotinina bolesnicima s već postojećim oštećenjem funkcije bubrega ili onima s čimbenicima rizika (kao što je istovremeno liječenje aminoglikozidima).

U bolesnika liječenih aprotininom kod kardiopulmonalnog premoštenja uz dugotrajni hipotermijski cirkulatorni arest tijekom operacije torakalne aorte zabilježeno je povećanje zatajenja bubrega i smrtnosti u usporedbi s povijesnim kontrolama odgovarajuće dobi. Mora se osigurati odgovarajuća antikoagulacija heparinom (vidjeti također gore).

Smrtnost

Informacije o smrtnosti iz randomiziranih kliničkih ispitivanja prikazane su u dijelu 5.1.

Povezanost između primjene aprotinina i povećane smrtnosti zabilježena je u nekim nerandomiziranim opažajnim ispitivanjima (npr., Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), dok druga nerandomizirana ispitivanja nisu zabilježila takvu povezanost (npr., Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). U tim se ispitivanjima aprotinin obično primjenjivao bolesnicima koji su imali više čimbenika rizika za povećanu smrtnost prije operacije nego bolesnici u drugim terapijskim skupinama.

Većina ovih ispitivanja nije na odgovarajući način objasnila ove početne razlike u čimbenicima rizika i utjecaj tih čimbenika rizika na rezultate nije poznat. Stoga je tumačenje ovih opažajnih ispitivanja ograničeno pa se povezanost između primjene aprotinina i povećane smrtnosti ne može ni utvrditi niti opovrgnuti. Stoga se aprotinin smije primjenjivati samo za to za što je odobren, tj. izoliranu ugradnju prenosnice koronarne arterije, nakon pažljivog razmatranja mogućih rizika i koristi.

U objavljenom radu Fergussona i sur. iz 2008 analizirani su podaci iz randomiziranog kontroliranog ispitivanja *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART)*, a zabilježna povećana stopa smrtnosti u bolesnika liječenih aprotininom u usporedbi s onima liječenima traneksamičnom kiselinom ili aminokaproičnom kiselinom. Međutim, zbog nekoliko metodoloških

nedostataka, na temelju rezultata ispitivanja BART ne može se donijeti čvrsti zaključak o kardiovaskularnim rizicima.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Aprotinin ima inhibicijski učinak ovisan o dozi na djelovanje trombolitičkih sredstava, npr. streptokinaze, urokinaze, alteplaze (r-tPA).

Aprotinin može biti okidač za poremećaj funkcije bubrega, osobito u bolesnika s već postojećim poremećajem funkcije bubrega. Aminoglikozidi su čimbenici rizika za poremećaj funkcije bubrega.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema odgovarajućih i dobro kontroliranih ispitivanja u trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu dala nikakve dokaze teratogenih ili drugih embriotoksičnih učinaka aprotinina.

Aprotinin treba primjenivati tijekom cijele trudnoće samo ako moguća korist opravdava mogući rizik. U slučaju teških nuspojava (poput anafilaktičke reakcije, zastoja srca itd.) i posljedičnih terapijskih mjera, u procjeni omjera rizika i koristi mora se uzeti u obzir oštećenje fetusa.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se aprotinin u majčino mlijeko u ljudi. Međutim, budući da aprotinin nije biorasploživ nakon peroralne primjene, ne očekuje se da će bilo koja količina lijeka sadržana u majčinom mlijeku imati sistemski učinak na dojeno dijete.

Plodnost

Nema odgovarajućih podataka niti dobro kontroliranih ispitivanja koja se bave plodnošću u muškaraca i žena.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnost aprotinina procijenjena je u više od četrdeset pet ispitivanja faze II i faze III koja su uključila više od 3800 bolesnika izloženih aprotininu. Ukupno je oko 11% bolesnika liječenih aprotininom imalo nuspojave. Najozbiljnija nuspojava bila je infarkt miokarda. Nuspojave treba tumačiti u kirurškom kontekstu.

Tablični sažetak nuspojava

Nuspojave na lijek temeljem svih placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja aprotinina razvrstane prema kategorijama učestalosti CIOMS III (aprotinin n=3817 i placebo n=2682; status: travanj 2005) navedene su u tablici niže:

Učestalosti se definiraju kao:

Često: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Manje često: $\geq 1/1000$ do $< 1/100$

Rijetko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$

Vrlo rijetko: $< 1/10\ 000$

Nepoznato: ne može se procijeniti iz dostupnih podataka

MedDRA Standardna klasifikacija organskih sustava	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko
Poremećaji imunološkog sustava			alergijska reakcija, anafilaktička / anafilaktoidna reakcija	anafilaktički šok (potencijalno životno opasan)
Poremećaji krvi i limfnog sustava				diseminirana intravaskularna koagulacija, koagulopatija
Srčani poremećaji		ishemija miokarda, koronarna okluzija/ tromboza, infarkt miokarda, perikardijalni izljev		
Krvožilni poremećaji		tromboza	arterijska tromboza (i njezine manifestacije specifične za organ koje mogu nastati u vitalnim organima kao što su bubreg, pluća ili mozak)	plućna embolija
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		oligurija, akutno zatajenje bubrega, bubrežna tubularna nekroza		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene				reakcije na mjestu injiciranja ili infuzije, (trombo-)flebitis na mjestu infuzije

- Nuspojave na lijek izvedene iz prijava nakon stavljanja u promet otisnute su **masnim kurzivom**

Opis odabranih nuspojava

Alergijske / anafilaktičke reakcije rijetke su u bolesnika koji prethodno nikad nisu bili izloženi aprotininu. U slučaju ponovnog izlaganja, incidencija alergijskih/anafilaktičkih reakcija može dosegnuti razinu od pet posto. Retrospektivni pregled pokazao je da je incidencija alergijske/anafilaktičke reakcije nakon ponovnog izlaganja povećana kad se ponovno izlaganje dogodi unutar 6 mjeseci nakon prve primjene (5,0 % za ponovno izlaganje unutar 6 mjeseci i 0,9 % za ponovno izlaganje nakon više od 6 mjeseci). Jedan retrospektivni pregled pokazao je da se incidencija teških anafilaktičkih reakcija na aprotinin može dalje povećavati kad mu se bolesnici izlože više od dvaput unutar 6 mjeseci. Čak i kad se drugo izlaganje aprotininu podnijelo bez simptoma, daljnja primjena može dovesti do teških alergijskih reakcija ili anafilaktičkog šoka koji, u vrlo rijetkim slučajevima, ima smrtni ishod.

Simptomi alergijskih/anafilaktičkih reakcija mogu uključivati:

Respiratorni sustav: astma (bronhospazam)
 Kardiovaskularni sustav: hipotenzija
 Koža i kožni adneksi: svrbež, osip, urtikarija
 Probavni sustav: mučnina

Ako tijekom injiciranja ili infuzije nastane alergijska reakcija, primjena se mora odmah zaustaviti. Može biti potrebno standardno hitno liječenje, tj. adrenalin/epinefrin, nadoknada volumena i kortikosteroidi.

Kardiovaskularni sustav

U analizi objedinjenih podataka svih kliničkih ispitivanja kontroliranih placebom, incidencija infarkta miokarda prema prijavama ispitivača u bolesnika liječenih aprotininom iznosila je 5,8 % u usporedbi s

4,8 % u bolesnika liječenih placebom, uz razliku od 0,98 % između skupina (aprotinin n=3817 i placebo n=2682; status: travanj 2005).

U nekim je ispitivanjima bio opažen trend povećanja incidencije infarkta miokarda povezanog s aprotininom, dok su druga ispitivanja pokazala nižu incidenciju u usporedbi s placebom.

Smrtnost

Rizik smrtnosti povezane s primjenom aprotinina vidjeti u dijelu 4.4.

4.9 Predoziranje

Ne postoji poseban antidot.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihemoragici, inhibitori proteinaze, ATK oznaka: B02AB01

Aprotinin je inhibitor proteaze širokog spektra koji ima antifibrinolitička svojstva. Stvaranjem reverzibilnih stehiometrijskih kompleksa enzima i inhibitora, aprotinin djeluje kao inhibitor ljudskog tripsina, plazmina, plazmatskog kalikreina i tkivnog kalikreina te tako inhibira fibrinolizu. Također inhibira kontaktnu fazu aktivacije koagulacije, koja započinje koagulaciju i potiče fibrinolizu.

Podaci iz globalne baze ispitivanja kontroliranih placebom u bolesnika kojima se ugrađuje aortokoronarna prenosnica (CABG) pokazali su da je incidencija povišenog kreatinina u serumu za >0,5 mg/dl iznad razine prije liječenja bila statistički viša, tj. 9,0 % (185/2047) u skupini koja je primila punu dozu aprotinina u usporedbi sa 6,6 % (129/1957) u skupini koja je primila placebo, uz omjer šansi od 1,41 (1,12 – 1,79). U većini slučajeva, poslijeoperacijski poremećaj funkcije bubrega nije bio težak i bio je reverzibilan. Incidencija povišenja kreatinina u serumu za >2,0 mg/dl iznad početne vrijednosti bila je slična (1,1 % naspram 0,8 %) u obje skupine, i one koja je primila punu dozu aprotinina i one koja je primila placebo, uz omjer šansi od 1,16 (0,73 – 1,85) (vidjeti dio 4.4).

Bolnička smrtnost u objedinjenim randomiziranim kliničkim ispitivanjima sažeta je u tablici niže:

Bolnička smrtnost u objedinjenim randomiziranim kliničkim ispitivanjima (populacija: globalno svi bolesnici s ugradnjom aortokoronarne prenosnice (CABG) valjani za sigurnost)					
Populacija	Puna doza aprotinina		Placebo		Omjer šansi (95 % CI)
	n / N	%	n / N	%	
Svi CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primarni CABG	36/1819	2,0	39/1785	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 Farmakokinetička svojstva

Nakon intravenske injekcije dolazi do brze distribucije aprotinina u cjelokupni izvanstanični prostor, što dovodi do početnog sniženja koncentracije aprotinina u plazmi uz poluvijek od 0,3 – 0,7 sati. U kasnijim vremenskim točkama, (tj. više od 5 sati nakon doze) postoji krajnja faza eliminacije uz poluvijek od približno 5 - 10 sati.

Posteljica vjerojatno nije potpuno nepropusna za aprotinin, ali čini se da se prodiranje odvija jako sporo.

Metabolizam, eliminacija i izlučivanje

Molekula aprotinina metabolizira se u kraće peptide ili aminokiseline lizosomskim djelovanjem u bubrezima. U čovjeka, aktivni aprotinin izlučen mokraćom čini manje od 5 % doze. Nakon primanja

injekcija ^{131}I -aprotinina, u zdravih se dobrovoljaca unutar 48 sati izlučilo 25 - 40 % označene tvari u obliku metabolita u mokraći. Ovi metaboliti nisu imali inhibicijsko djelovanje na enzime.

Nema dostupnih farmakokinetičkih ispitivanja u bolesnika s terminalnom insuficijencijom bubrega. Ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega nisu pokazala klinički značajne farmakokinetičke promjene ili očite nuspojave. Nije obavezna posebna prilagodba doze.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Akutna toksičnost

U štakora, zamoraca, kunića i pasa, injicirane visoke doze (>150 000 KIU/kg) brzo su dovele do sniženja krvnog tlaka različitog stupnja, no to je naglo prestalo.

Reproduktivna toksičnost

U intravenskim ispitivanjima na štakorima, dnevne doze do 80 000 KIU/kg nisu izazvale toksičnost za majku, embriotoksičnost ili fetotoksičnost. Dnevne doze do 100 000 KIU/kg nisu ometale rast i razvoj mladunčadi, a doze od 200 000 KIU/kg na dan nisu bile teratogene. U kunića, dnevne intravenske doze od 100 000 KIU/kg nisu proizvele nikakve dokaze toksičnosti za majku, embriotoksičnosti, fetotoksičnosti ili teratogenosti.

Mutagenost

Aprotinin je imao negativan mutageni odgovor na Salmonella/mikrosom i sustav oštećenja DNK *B. subtilis*.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

[Ispunjava država članica]

6.2 Inkompatibilnosti

[Ispunjava država članica]

6.3 Rok valjanosti

[Ispunjava država članica]

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

[Ispunjava država članica]

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

[Ispunjava država članica]

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Prije primjene, parenteralne lijekove treba vizualno pregledati da ne sadrže čestice i da nisu promijenili boju. Preostala otopina ne smije se čuvati za kasniju primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Vidjeti Dodatak I – ispunjava država članica]

{Naziv i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

[Ispunjava država članica]

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

[Ispunjava država članica]

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

[Ispunjava država članica]

UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

<Lijek koji sadrži aprotinin>

[Vidjeti Dodatak I – Ispunjava država članica]

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego što dobijete ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku/kirurgu koji Vam daje <lijek koji sadrži aprotinin>.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je <lijek koji sadrži aprotinin> i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego dobijete <lijek koji sadrži aprotinin>
3. Kako primjenjivati <lijek koji sadrži aprotinin>
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati <lijek koji sadrži aprotinin>
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je <lijek koji sadrži aprotinin> i za što se koristi

<Lijek koji sadrži aprotinin> pripada skupini lijekova koji se zovu antifibrinolitici, tj. lijekovi za sprječavanje gubitka krvi.

<Lijek koji sadrži aprotinin> može pridonijeti smanjenju količine gubitka krvi do kojeg dolazi tijekom i nakon operacije na srcu. Također se primjenjuje za smanjenje potrebe za transfuzijom krvi tijekom i nakon operacije na srcu. Liječnik/kirurg je odlučio da ćete imati koristi od liječenja <lijekom koji sadrži aprotinin> zato što imate povećan rizik od velikog gubitka krvi, budući da ćete ići na operaciju ugradnje prenosnice pomoću izvantjelesnog krvotoka (stroj srce-pluća).

Liječnik će Vam dati aprotinin nakon pažljivog razmatranja koristi i rizika te dostupnosti drugih načina liječenja.

2. Što morate znati prije nego dobijete <lijek koji sadrži aprotinin>

Ne smijete dobiti <lijek koji sadrži aprotinin>

- ako ste **alergični na <lijek koji sadrži aprotinin>** ili bilo koji drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- ako je dostupan **pozitivan test na IgG protutijelo specifično za aprotinin**, koji pokazuje povećan rizik od alergijske reakcije na <lijek koji sadrži aprotinin>.
- ako prije liječenja nije moguće provesti test na IgG protutijelo specifično za aprotinin, a Vi ste primili ili sumnjate da ste primili <lijek koji sadrži aprotinin> u prethodnih 12 mjeseci.

Upozorenja i mjere opreza

Razgovarajte s Vašim liječnikom prije nego što primite <lijek koji sadrži aprotinin>.

Obavijestite svog liječnika ako se išta od navedenog odnosi na Vas, kako biste mu pomogli da odluči je li <lijek koji sadrži aprotinin> pogodan za Vas:

- **Bubrezi Vam ne rade ispravno.** Ako imate tegobe s bubrezima, <lijek koji sadrži aprotinin> smije se primjeniti samo ako Vaš liječnik/kirurg smatra da će to biti od koristi.
- **Primili ste ili sumnjate da ste primili aprotinin ili fibrinsko ljepilo koje sadrži aprotinin u prethodnih 12 mjeseci.**

Ako se nešto od navedenog odnosi na Vas, liječnik će odlučiti je li <lijek koji sadrži aprotinin> pogodan za Vas.

<Lijek koji sadrži aprotinin> će Vam se dati samo ako Vam je liječnik **prethodno** proveo **krvne pretrage** da provjeri jeste li pogodni (npr. odgovarajući test na IgG protutijelo specifično za aprotinin); u suprotnom, drugi lijekovi su možda bolji izbor za Vas.

Pažljivo će Vas nadzirati zbog alergijske reakcije na lijek i Vaš će liječnik/kirurg liječiti sve simptome koje biste mogli imati. Tijekom liječenja <lijekom koji sadrži aprotinin> potrebno je imati na raspolaganju spremno standardno hitno liječenje za teške alergijske reakcije.

Djeca i adolescenti

Sigurnost i djelotvornost <lijeka koji sadrži aprotinin> u djece mlađe od 18 godina nisu ustanovljene.

Drugi lijekovi i <lijek koji sadrži aprotinin>

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Osobito trebate napomenuti svom liječniku ako uzimate:

- lijekove koji se primjenjuju za otapanje krvnih ugrušaka, kao što su streptokinaza, urokinaza, alteplaza (r-tPA)
- aminoglikozide (antibiotike, lijekove za liječenje infekcija)

Preporučuje se da Vaš liječnik/kirurg, uz <lijek koji sadrži aprotinin>, primijeni i heparin (lijek za sprječavanje krvnih ugrušaka) prije i tijekom operacije. Vaš će liječnik procijeniti dozu heparina na temelju rezultata Vaših krvnih pretraga.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako ste trudni ili dojite, <lijek koji sadrži aprotinin> smije se primijeniti samo ako Vaš liječnik/kirurg smatra da će to biti od koristi. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o rizicima i koristima primjene ovog lijeka.

3. Kako primjenjivati <lijek koji sadrži aprotinin>

Za odrasle bolesnike preporučuje se sljedeći način doziranja:

Dobit ćete malu količinu <lijeka koji sadrži aprotinin> (1 ml) prije početka operacije da bi se provjerilo jeste li alergični na <lijek koji sadrži aprotinin>. Lijekovi koji se primjenjuju za sprječavanje simptoma alergije (H₁-antagonist i a H₂-antagonist) mogu se primijeniti 15 minuta prije probne doze <lijeka koji sadrži aprotinin>.

Ako nema znakova alergije, dobit ćete 100 - 200 ml <lijeka koji sadrži aprotinin> tijekom 20 do 30 minuta, a zatim 25 - 50 ml po satu (najviše 5 - 10 ml/min) sve do kraja operacije.

Općenito, nikada nećete dobiti više od 700 ml <lijeka koji sadrži aprotinin>.

Nema posebnih preporuka za doziranje kod starijih bolesnika ili bolesnika sa slabom funkcijom bubrega.

<Lijek koji sadrži aprotinin> obično ćete dobivati u ležećem položaju, sporom injekcijom ili infuzijom (kroz 'drip') kroz kateter u veliku venu u tijelu.

Ako dobijete više <lijeka koji sadrži aprotinin> od preporučene doze

Ne postoji posebna tvar za poništavanje učinaka <lijeka koji sadrži aprotinin>.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće razviti kod svakoga.

Iako su alergijske reakcije rijetke u bolesnika koji primaju <lijek koji sadrži aprotinin> prvi put, bolesnici kojima se daje <lijek koji sadrži aprotinin> više od jedanput mogu imati povećanu šansu od alergijske reakcije. Simptomi alergijske reakcije mogu uključivati:

- **otežano disanje**
- **snižen krvni tlak**
- **svrbež, osip i koprivnjaču**

- **mučninu**

Ako se ijedan od ovih simptoma pojavi tijekom primjene <lijeka koji sadrži aprotinin>, Vaš liječnik/kirurg prekinut će liječenje tim lijekom.

Ostale nuspojave su:

Manje česte: mogu se javiti u do 1 na 100 bolesnika

- bol u prsištu (*ishemija miokarda, koronarna okluzija/tromboza*), srčani udar (*infarkt miokarda*)
- izljev srčane tekućine u okolnu tjelesnu šupljinu (*perikardijalni izljev*)
- krvni ugrušak (*tromboza*)
- bolest bubrega (*akutno zatajenje bubrega, bubrežna tubularna nekroza*)
- mokrenje manje količine mokraće nego što je normalno

Rijetke: mogu se javiti u do 1 na 1000 bolesnika

- krvi ugrušak u krvnim žilama (*arterije*)
- teška alergijska reakcija (*anafilaktička / anafilaktoidna reakcija*)

Vrlo rijetke: mogu se javiti u do 1 na 10 000 bolesnika

- oticanje kože na mjestu ili oko mjesta injiciranja (reakcije na mjestu injiciranja ili infuzije, (*trombo-)*flebitis na mjestu infuzije)
- krvni ugrušak u plućima (*plućna embolija*)
- teški poremećaj zgrušavanja krvi koji dovodi do oštećenja tkiva i krvarenja (*diseminirana intravaskularna koagulacija*)
- nesposobnost krvi da se normalno zgrušava ili koagulira (*koagulopatija*)
- teški alergijski šok (*anafilaktički šok*), koji može ugrožavati život

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi.

5. Kako čuvati <lijek koji sadrži aprotinin>

[Ispunjava država članica]

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što <lijek koji sadrži aprotinin> sadrži

[Ispunjava država članica]

Kako <lijek koji sadrži aprotinin> izgleda i sadržaj pakiranja

[Ispunjava država članica]

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

[Vidjeti Dodatak I – Ispunjava država članica]

{Ime i adresa}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Ova uputa je zadnji puta revidirana u <{MM/GGGG}> <{mjesec GGGG}>.

[Ispunjava država članica]