

III. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ
JAVASOLT SZÖVEGE

**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS
ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

<Aprotinint tartalmazó gyógyszerek>

[Lásd I. melléklet – A tagállam tölti ki]

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

[A tagállam tölti ki]

3. GYÓGYSZERFORMA

[A tagállam tölti ki]

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az aprotinin olyan izolált coronaria bypass-műtéten (azaz olyan coronaria bypass-műtét, amelyet nem kombinálnak egyéb cardiovascularis műtéttel) áteső felnőtt betegeknek javallt a vérvesztés és a vértranszfúziós igény profilaktikusan történő csökkentésére, akiknél magas a jelentős vérvesztés kockázata.

Az aprotinint csak az előnyök és kockázatok gondos mérlegelése után, valamint az alternatív kezelések megfontolása után szabad alkalmazni (lásd 4.4 és 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

Az aprotinin adagolás megkezdése előtt minden betegnél el kell végezni az aprotinin-specifikus IgG antitestek vizsgálatát (lásd 4.3 pont).

Felnőtt:

Az allergiás/anafilaxiás reakció veszélye miatt a maradék beadása előtt legalább 10 perccel először mindig 1 ml (10 000 KIE) tesztadagot kell beadni minden betegnek. Ha az 1 ml-es tesztadag nem okozott reakciót, beadható a terápiás dózis. Az aprotinin tesztadagjának beadását megelőzően

15 perccel H₁-antagonista és H₂-antagonista adható. Az anafilaxiás és allergiás reakciók ellátására szolgáló szabványos sürgősségi ellátás eszközeinek azonnal elérhetőnek kell lenniük (lásd 4.4 pont).

Az anesztézia elindítása után, de még a sternotomia előtt 1-2 millió KIE kezdő dózis adása javasolt lassú intravénás injekció vagy 20-30 perces infúzió formájában. További 1-2 millió KIE-t kell adni a szív-tüdő gép beindításakor. A pumpa indítóoldatába történő beadagolás során az aprotinin és a heparin fizikai inkompatibilitásának elkerülése érdekében, mindegyik hatóanyagot a recirkuláció során kell beadni a pumpa indítótérfogatába, ezzel biztosítva, hogy a két anyag a keveredésük előtt már megfelelően felhígult.

A kezdeti nagy dózisú "bolus" infúziót követően a műtét végéig óránként 250 000-500 000 KIE-t kell adni, folyamatos infúzió formájában.

Általánosságban egy kezelési periódus alatt a beadott aprotinin teljes mennyisége nem haladhatja meg a 7 millió KIE-t.

Gyermekepopuláció

Az aprotinin biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták.

Veseelégtelenség

A rendelkezésre álló klinikai tapasztalatok szerint beszűkült vesefunkciójú betegeknél nincs szükség az adagolás módosítására.

Májkárosodás

Nem áll rendelkezésre adat adagolási javaslatról májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Idősek

A jelentett klinikai tapasztalatok alapján az idősek betegek nem reagálnak eltérő módon a gyógyszerkészítményre.

Az alkalmazás módja

Az aprotinint centrális vénás katéteren keresztül kell beadni. Ugyanezen a katéterlumenen keresztül nem szabad egyéb gyógyszert beadni. Ha többlumenes centrális katétert alkalmaznak, akkor nem szükséges külön katéter.

Az aprotinint csak fekvő helyzetben lévő betegeknél szabad beadni, a beadás lassan (legfeljebb 5-10 ml/perc sebességgel) történjen intravénás injekció vagy rövid infúzió formájában.

4.3 Ellenjavallatok

A hatóanyaggal vagy a készítmény 6.6 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Azok a betegek, akiknek az aprotinin-specifikus IgG antitestek vizsgálata pozitív eredményt ad, aprotinin kezelés esetén az anafilaxiás reakciók fokozott kockázatának vannak kitéve. Ennélfogva ezen betegeknél az aprotinin alkalmazása ellenjavallt.

Abban az esetben, ha az aprotinin-specifikus IgG antitestek vizsgálatának elvégzésére a kezelés megkezdése előtt nincs mód, és feltételezhető, hogy a beteg az elmúlt 12 hónapon belül aprotininnel, vagy fibrines szövetragasztóval történő kezelésben részesült, az aprotinin adása ellenjavallt.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az aprotinin nem alkalmazható, ha az ACBG műtétet egyéb cardiovascularis műtéttel kombinálják, mivel az aprotinin más cardiovascularis beavatkozások során történő előny-kockázat arányát nem állapították meg.

A véralvadásgátlás laboratóriumi monitorozása cardiopulmonalis bypass során

Az aprotinin alkalmazása nem jelenti azt, hogy kevesebb heparinra van szükség, ezért fontos, hogy a heparinnal végzett megfelelő véralvadásgátlást fenntartsák az aprotinin kezelés során. A parciális tromboplasztin idő (PTI) és a Celite-tel (kovaföld) aktivált alvadási idő (Celite AAI) megnyúlása várható az aprotininnel kezelt betegnél a műtét ideje alatt, és azután néhány órával. **Ezért a parciális tromboplasztin idő (PTI) nem használható a heparinnal végzett megfelelő véralvadásgátlás fenntartására. Cardiopulmonalis bypass-műtéten áteső, aprotinin kezelésben részesített**

betegeknél az alábbi három módszer valamelyike ajánlott a megfelelő véralvadásgátlás fenntartására: Aktivált alvadási idő (AAI), fix dózisz heparin adása vagy heparintitrálás (lásd alább). Amennyiben a megfelelő véralvadásgátlás fenntartására az aktivált alvadási időt (AAI) alkalmazzák, akkor a Celite AAI minimum 750 másodperc, vagy a kaolin AAI minimum 480 másodperc kell, hogy legyen, függetlenül a haemodilutio és a hypothermia hatásaitól, amelyek egyébként javasoltak az aprotinin alkalmazása során.

Kiegészítő megjegyzések a cardiopulmonalis bypassban való alkalmazásról

Az aprotinin adása mellett végrehajtott cardiopulmonalis bypass esetén a következő módszerek egyike ajánlott a megfelelő véralvadásgátlás fenntartására:

- Aktivált alvadási idő (AAI)

Az AAI nem tekinthető standard alvadási vizsgálatnak, és a különböző vizsgálati módszereket a

jelenlévő aprotinin különbözőképpen befolyásolja. A vizsgálatot tovább befolyásolják a különböző

hígítási hatások és a cardiopulmonalis bypass folyamán tapasztalt hőmérséklet is. Megfigyelték, hogy a kaolin alapú aktivált alvadási időket nem befolyásolja annyira az aprotinin, mint a diatóma-föld (Celite) alapú aktivált alvadási időket. Mivel a módszerek változékonyságot mutatnak, 750 másodperces

celit-AAI-, illetve 480 másodperces kaolin-AAI értékek javasoltak aprotinin jelenlétében, függetlenül a haemodilutio és a hypothermia hatásaitól. Vegyék fel a kapcsolatot az AAI-vizsgálat gyártójával, hogyan kell értékelni a vizsgálatot aprotinin jelenlétében.

- Fix dózisú heparin adása

A szív kanulálása előtt alkalmazott standard heparin telítődózisnak és a cardiopulmonalis bypass kör töltőfőfogathoz hozzáadott heparin mennyiségének az összege legalább 350 NE/ttkg legyen. A további heparin mennyiséget a beteg testtömege és a cardiopulmonalis bypass időtartama határozza meg.

- A heparinszint meghatározása

A protamintitrálás egy olyan módszer, amelyet nem befolyásol az aprotinin, és alkalmas a heparin szint mérésére. A heparin dózis-választ, amit protamin titrálással határoznak meg, az aprotinin adása előtt kell elvégezni abból a célból, hogy meghatározzák a heparin telítődózisát. A protamintitrálással mért heparinszint függvényében kell a további heparin mennyiségét adagolni. A heparin szintje az

cardiopulmonalis bypass időtartama alatt nem csökkenhet 2,7 E/ml (2,0 mg/ttkg) alá, vagy az aprotinin adása előtt mért, a heparin dózis-válasz vizsgálattal meghatározott szint alá.

A cardiopulmonalis bypass befejezése után az aprotininnel kezelt betegekben a heparin semlegesítése protaminnal történik, amelynek mennyiségét az alkalmazott heparin mennyiségéből számított fix arány alapján lehet kiszámítani, vagy protamintitrálással módszerrel meghatározni.

Fontos: Az aprotinin alkalmazása nem jelenti azt, hogy ily módon kevesebb heparinra van szükség.

Graftkonzerválás

Az aprotinin adására szolgáló centrális infúziós vezetékéből származó vért nem szabad graftkonzerválás céljára alkalmazni.

Az aprotininnel történő ismételt expozíció

Az aprotinin alkalmazásakor – különösen olyan betegek esetén, akik korábban már kaptak aprotinint (beleértve az aprotinint tartalmazó fibrines szövetragasztó készítményeket) – az előny-kockázat gondos értékelése szükséges, mert allergiás reakció léphet fel (lásd 4.3 és 4.8 pont). Bár az anafilaxiás esetek többsége 12 hónapon belüli újbóli alkalmazás esetén lép fel, egyes esetekben arról is beszámoltak, hogy 12 hónapon túli újbóli alkalmazáskor is anafilaxiás reakció lépett fel.

Az allergiás anafilaxiás reakciók elhárítására a szabványos sürgősségi ellátásnak azonnal hozzáférhetőnek kell lennie az aprotinin kezelés során.

A potenciális allergiás reakciókra való hajlam felmérése

Valamennyi aprotinin kezelésben részesülő betegnek először meg kell kapnia a tesztadagot, hogy az allergiás reakcióra való hajlam megítélhető legyen (lásd 4.2 pont). Az aprotinin tesztadagot csak akkor lehet beadni a betegnek, ha az akut anafilaxiás reakciók kezeléséhez szükséges tárgyi feltételek a helyszínen elérhetők.

Vesekárosodás

Az utóbbi időben megfigyeléses vizsgálatok arra utalnak, hogy az aprotinin a vesefunkció romlásához vezethet, különösen olyan betegek esetén, akiknek korábban is károsodott volt a vesefunkciójuk. Arteria coronaria bypass graft (ACBG) műtéten átesett betegek placebókontrollos vizsgálatainak kapcsán gyűjtött adatok elemzése során a szérum kreatininszintjének a kiindulási értékhez képest 0,5 mg/dl-es emelkedését találták az aprotinint kapó betegcsoportban (lásd 5.1 pont). Az előny-kockázat profil gondos mérlegelése szükséges tehát az aprotinin adása előtt különösen olyan betegek esetén, akiknek a vesefunkciója már eleve károsodott, vagy akik a vesefunkció-romlás kockázatának vannak kitéve (pl. egyidejű aminoglikozid kezelés).

A veseelégtelenség és a mortalitás nagyobb gyakoriságát írták le az azonos korú és anamnézisű kontrollokhoz viszonyítva olyan aprotininrel kezelt betegek esetében, akiknél az aorta thoracica műtete során cardiopulmonalis bypass módszert és mély hypothermiával előidézett keringés-leállítás alkalmaztak. Heparinnal megfelelő alvadásgátlást kell biztosítani (lásd még fent).

Mortalitás

Randomizált klinikai vizsgálatokból származó mortalitással kapcsolatos információ az 5.1 pontban olvasható.

Néhány nem randomizált, megfigyeléses vizsgálat során összefüggést jelentettek az aprotinin alkalmazása és a megnövekedett mortalitás között (pl. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), míg más, nem randomizált vizsgálat során nem számoltak be ilyen összefüggésről (pl. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). Ezekben a vizsgálatokban az aprotinint általában olyan betegeknek adták, akik a műtéti beavatkozás előtt több rizikófaktorral rendelkeztek a megnövekedett mortalitás szempontjából, mint más kezelési csoportok képviselői.

E vizsgálatok többsége nem megfelelően vette figyelembe a rizikófaktorok kiinduláskori különbségeit, továbbá ezen rizikófaktorok végkimenetelre gyakorolt hatásai nem ismeretesek. Így ezen megfigyelésen alapuló vizsgálatok interpretációja korlátozott, és az aprotinin alkalmazása és a megnövekedett mortalitás közötti összefüggést sem megerősíteni, sem kizárni nem lehet. Ezért az aprotinint csak az engedélynek megfelelően, izolált ACBG műtét során, a lehetséges kockázatok és előnyök gondos mérlegelése után szabad alkalmazni.

Fergusson és mtsai. 2008-as közleménye elemezte egy randomizált, kontrollós vizsgálat, a Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART, vérmegőrzés antifibrinolitikumokkal egy randomizált vizsgálatban) eredményeit, és az aprotininrel kezelt betegekkel kapcsolatban magasabb mortalitásról számoltak be azon betegekhez képest, akik tranexámsavat vagy aminokaprónsavat kaptak. Ugyanakkor számos módszertani hiányosság miatt a BART vizsgálat eredményei alapján nem lehet határozott következtetéseket levonni a cardiovascularis kockázatok vonatkozásában.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az aprotinin dóziszfüggően gátolja a thrombolyticus anyagok, mint pl. a sztreptokináz, urokináz, altepláz (r-tPA) hatását.

Aprotininrel veseműködési zavart lehet kiváltani, különösképpen már korábban is veseműködési zavarban szenvedő betegeknél. Az aminoglikozidok fokozott kockázatot jelentenek a veseműködési zavar szempontjából.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőkkel kapcsolatban nem végeztek megfelelő, jól kontrollált vizsgálatokat. Az állatkísérletek eredményei nem utaltak az aprotinin teratogén vagy embriotoxikus hatására.

Az aprotinin csak abban az esetben alkalmazható terhesség idején, ha a lehetséges előnyök meghaladják a lehetséges kockázatot. Súlyos gyógyszer-mellékhatás (anafilaxiás reakció, szívmegállás stb.) esetén, valamint ezek ellátása során az előny-kockázat mérlegelésénél figyelembe kell venni, hogy a magzat károsodhat.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az aprotinin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. Ugyanakkor mivel az aprotinin nem biohasznosul orális alkalmazást követően, nem várható, hogy a tejben lévő bármekkora mennyiségű gyógyszernek szisztémás hatása lesz a szoptatott csecsemőre.

Termékenység

A férfi és női termékenységgel kapcsolatos megfelelő és jól kontrollált vizsgálatok nem történtek.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem értelmezhető.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az aprotinin biztonságosságát több mint negyvenöt II. és III. fázisú vizsgálat során értékelték, amelyek során több mint 3 800 beteg kapott aprotinint. Mindösszesen az aprotininnel kezelt betegek körülbelül 11%-ánál tapasztaltak mellékhatást. A legsúlyosabb mellékhatás a myocardialis infarctus volt. A mellékhatásokat műtéti körülmények között kell értelmezni.

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

Az aprotininnel végzett, összes placebo-kontrollos klinikai vizsgálat alapján az alább felsorolt mellékhatások fordulhatnak elő a CIOMS III gyakorisági kategóriák szerint (aprotinin n=3817 és placebo n=2682; 2005. áprilisi állapot):

A gyakoriságok meghatározása:

Gyakori: $\geq 1/100$ - $< 1/10$

Nem gyakori: $\geq 1/1000$ - $< 1/100$

Ritka: $\geq 1/10\ 000$ - $< 1/1\ 000$

Nagyon ritka: $< 1/10\ 000$

Nem ismert: a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg

MedDRA standard szervrendszer	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nagyon ritka
Immunrendszeri betegségek és tünetek			Allergiás reakció, anafilaxiás / anafilaktoid reakció	Anafilaxiás sokk (potenciálisan életveszélyes)
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek				Disseminált intravasculáris coagulatio, coagulopathia
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		Myocardialis ischaemia, coronaria occlusio/ thrombosis, myocardialis infarctus, pericardialis folyadékgyülem		
Érbetegségek és tünetek		Thrombosis	Arteriás thrombosis (és szervspecifikus manifestációi, amelyek létfontosságú szervekben is jelentkezhetnek, úgymint a vese, a tüdő és az agy)	Pulmonális embolia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek		Oliguria, akut veseelégtelenség, renalis tubularis necrosis		
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók				Az injekció és infúzió beadásának helyén fellépő reakciók Az infúzió helyén fellépő (thrombo-) phlebitis

- A forgalomba hozatal utáni mellékhatás-jelentésekből származó gyógyszer-mellékhatásokat **dőlt félkövér** betűkkel jeleztük.

Egyes mellékhatások leírása

Allergiás / anafilaxiás reakció ritka azoknál a betegeknél, akik először kapják az aprotinint. Ismételt adás esetén az allergiás vagy anafilaxiás reakciók gyakorisága már elérheti az 5%-os szintet. Az allergiás vagy anafilaxiás reakciók gyakoriságának retrospektív elemzése alapján megállapítható, hogy ezek esélye nagyobb, ha az ismételt alkalmazás az első kezeléshez viszonyítva 6 hónapon belül történik (a gyakoriság 5%, ha az ismételt kezelés 6 hónapon belül történik, és 0,9%, ha azon túl). A retrospektív analízis azt is kimutatta, hogy az aprotininnal szembeni súlyos anafilaxiás reakciók gyakorisága tovább nőtt az olyan betegeknél, akik 6 hónapon belül több mint kétszer kapták az

aprotininint. Még akkor is, ha a második aprotinin kezelést a beteg jól tolerálta, a következő alkalmazás már okozhat súlyos allergiás reakciót, vagy anafilaxiás sokkot, amely rendkívül ritkán halálos kimenetelű is lehet.

Az allergiás/anafilaxiás reakciók tünetei az egyes szervrendszerekben:

Légzőrendszer:	asthma (bronchospasmus),
Kardiovaszkuláris:	hypotensio,
Bőr és bőrfüggelékek:	pruritus, kiütés, urticaria,
Emésztőrendszer:	hányinger.

Ha az injekció vagy az infúzió alatt lépne fel allergiás reakció, a gyógyszer alkalmazását azonnal le kell állítani. Szükség esetén a szokásos sürgősségi intézkedéseket kell alkalmazni, pl. adrenalin/epinefrin, folyadékpótlás és kortikoszteroidok adása.

Cardiovascularis rendszer

A placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok összesített elemzése során 0,98%-os eltérést találtak a aprotininint kapó betegeknek (5,8%) a vizsgálok által jelentett myocardialis infarctusos (MI) esetek számában a placebóval kezelt esetekhez (4,8%) viszonyítva (aprotinin n=3817 és placebo n=2682; 2005. áprilisi állapot).

Egyes vizsgálatokban megfigyelték olyan tendenciát, hogy az aprotinin alkalmazása mellett növekszik az MI incidenciája, más vizsgálatokban azonban ezzel ellentézőleg, az MI incidenciájának csökkenését tapasztalták a placebóval összevetve.

Mortalitás

Az aprotinin alkalmazásával összefüggő mortalitási kockázattal kapcsolatban lásd a 4.4 pontot.

4.9 Túladagolás

Nincs specifikus antidotum.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Vérzéscsillapítók, proteináz gátlók, ATC kód: B02AB01

Az aprotinin egy olyan széles spektrumú proteázgátló, amely antifibrinolitikus aktivitással rendelkezik. Reverzibilis, sztöchiometrikus enzimgátló komplexet alkotva gátolja az emberi tripszint, plazmint, valamint a plazma és a szöveti kallikreint, ezáltal gátolja a fibrinolízist. Gátolja ugyanakkor a véralvadás kontaktfázisú aktivációját, amely elindítja az alvadási folyamatot, és elősegíti a fibrinolízist.

A placebo-kontrollos vizsgálatokban résztvevő, arteria coronaria bypass-műtéten (ACBG) átesett betegre vonatkozó globális összesített adatok azt mutatják, hogy a teljes dózisú aprotinin kezelésben részesített betegek szérum kreatininszintjének 0,5 mg/dl-t meghaladó emelkedése a kezelés előtti értékhez képest statisztikailag szignifikánsan magasabb volt, 9% (185/2047), összehasonlítva a placebo csoporttal, ahol ez 6,6%-nak (129/1957) adódott, az esélyhányados értéke pedig 1,41 (1,12-1,79) volt. Az esetek többségében a posztoperatív vesefunkció-zavar reverzibilis volt és nem volt súlyos; a szérum kreatininszint 2 mg/dl-t meghaladó emelkedésének előfordulása hasonló volt a teljes dózisú aprotinin kezelésben részesültek és a placebóval kezelt körében (1,1% vs. 0,8%), 1,16-os (0,73-1,85) esélyhányados értékkel (lásd 4.4 pont).

A randomizált klinikai vizsgálatok összesített adatai szerinti kórházi mortalitást az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

Kórházi mortalitás az összesített randomizált klinikai vizsgálatokban (populáció: a biztonságosság szempontjából felhasználható összes ACBG-n áteső beteg átfogó adatai)

Populáció	Teljes dózisú aprotinin		Placebo		Esélyhányados (95 % KI)
	n / N	%	n / N	%	
Összes ACBG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primer ACBG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Ismételt ACBG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Intravénás beadás után az aprotinin gyorsan eloszlik a teljes extracelluláris térben, ennek eredményeként a plazma aprotininkoncentrációja gyorsan, 0,3-0,7 óra felezési idővel csökken. Későbbi időpontban (azaz 5 órával az adás után) terminális eliminációs fázis alakul ki, 5-10 órás felezési idővel.

A placenta valószínűleg nem teljesen átjárható az aprotinin számára, de az átjutás úgy tűnik, nagyon lassú folyamat.

Metabolizmus elimináció és kiürülés

Az aprotinin molekulát a vesében a lizoszomális aktivitás kisebb peptidekké és aminosavakká bontja. Emberben az aktív aprotinin kevesebb mint 5%-ban ürül ki a vizelettel. ¹³¹I izotóppal jelzett aprotinin intravénás beadása után egészséges önkéntesek 48 órán belül a jelzett anyagnak 25-40%-t ürítették ki a vizelettel metabolitok formájában. Ezek a metabolitok már nem rendelkeztek enzimgátló aktivitással.

Nem állnak rendelkezésre farmakológiai adatok terminális veseelégtelenség állapotában lévő betegek esetében, ugyanakkor kóros veseműködésű betegeknél nem észleltek klinikailag is jelentős farmakokinetikai változásokat vagy egyértelmű mellékhatásokat. Nincs szükség ezért ilyen esetekben az adagolás speciális módosítására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Akut toxicitás

Patkányokban, tengerimalacokban, nyulakban és kutyákban gyorsan beinjektált, nagy mennyiségű hatóanyag (>150 000 KIE/ttkg) különböző mértékű, gyorsan megszűnő vérnyomáscsökkenést eredményezett.

Reprodukciós toxicitás

Patkányokban 80 000 KIE/ttkg napi intravénás dóziséig az aprotinin sem maternalis, sem embryo-, sem foetotoxicus hatással nem rendelkezett. 100 000 KIE/ttkg napi dóziséig nem befolyásolta az utódok növekedését és fejlődését, 200 000 KIE/ttkg napi intravénás dóziséig nem volt teratogén hatás. Nyulakban 100 000 KIE/ttkg napi intravénás dóziséig nem okozott anyai toxicitást, embriotoxicitást, foetotoxicitást vagy teratogén hatást.

Mutagén hatás

Salmonella/mikroszóma és *B. subtilis* DNS károsodási tesztekben az aprotinin nem bizonyult mutagénnek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

[A tagállam tölti ki]

6.2 Inkompatibilitások

[A tagállam tölti ki]

6.3 Felhasználhatósági időtartam

[A tagállam tölti ki]

6.4 Különleges tárolási előírások

[A tagállam tölti ki]

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

[A tagállam tölti ki]

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Parenterális készítmények beadása előtt szemrevételezéssel ellenőrizni kell, hogy nincsenek az oldatban lebegő szennyezések, illetve látható elszíneződés. A megmaradó oldatot tilos későbbi felhasználás céljából megőrizni.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

[A tagállam tölti ki]

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK / MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

[A tagállam tölti ki]

BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

<Aprotinint tartalmazó gyógyszer>

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti

ki]

Mielőtt beadnák Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mely az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t Önnek beadó orvoshoz/sebészhez.
- Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármely lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> Önnek történő beadása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> az antifibrinolitikumok csoportjába tartozó gyógyszer, azaz a vérvesztés megelőzésére szolgál.

Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> segíthet csökkenteni az elvesztett vérmennyiséget a szívműtét ideje alatt vagy azután. A szívműtét alatti és utáni vértranszfúziós igény csökkentésére is alkalmazzák. Kezelőorvosa/sebésze úgy döntött, hogy Önnek előnye származna az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-rel végzett kezelésből azért, mert Önnek fokozott kockázata van a nagy vérvesztésnek, mivel olyan szíváthidaló műtétnek végeznek Önnek, amelynek során a vért a szervezetén kívül (szív-tüdő gép) keringetik.

Kezelőorvosa csak az előnyök, kockázatok és a rendelkezésre álló egyéb kezelések gondos mérlegelése után fogja önnek beadni az aprotinint.

2. Tudnivalók az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> Önnek történő beadása előtt

Ön nem kaphat <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t

- ha **allergiás az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-re** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha Önnek **pozitív eredményt adott az aprotinin-specifikus IgG antitestek vizsgálata**, amely az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-re adott allergiás reakció fokozott kockázatára utal.
- ha az aprotinin-specifikus IgG antitestek vizsgálata nem lehetséges a kezelés megkezdése előtt, és Ön <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t kapott, vagy úgy véli, hogy <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t kapott az elmúlt 12 hónapban.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Beszéljen kezelőorvosával mielőtt <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t kap.

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, tájékoztassa kezelőorvosát, hogy eldönthesse, megfelelő-e az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> az Ön számára:

- **A veséje nem működik megfelelően.** Ha Önnek veseproblémája van, akkor az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> csak akkor alkalmazható, ha a kezelőorvosa/sebésze úgy gondolja, hogy a gyógyszer alkalmazása előnyös lesz.
- **Ön <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t kapott, vagy úgy véli, hogy aprotinint vagy aprotinint tartalmazó fibrines szövetragasztót kapott az elmúlt 12 hónapban.**

Amennyiben ezek bármelyike érvényes Önre, akkor a kezelőorvosa eldönti, hogy az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> megfelelő-e az Ön számára vagy sem.

Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t csak akkor adják be Önnek, ha a kezelőorvosa **vérvizsgálatot végzett előtte** (pl. egy megfelelő vizsgálatot az aprotinin-specifikus IgG antitestek kimutatására) annak ellenőrzésére, hogy Ön alkalmas-e a kezelésre, ellenkező esetben más gyógyszer lehet, hogy jobb az Ön számára.

A gyógyszerre adott bármilyen allergiás reakció szempontjából Önt gondosan figyelemmel fogják kísérni, és a kezelőorvosa/sebésze kezelni fogja bármilyen esetlegesen kialakuló tünetét. Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-rel végzett kezelés során a súlyos allergiás reakciók ellátására szolgáló, szabványos sürgősségi ellátás eszközeinek azonnal elérhetőeknek kell lenniük.

Gyermekek és serdülők

Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> biztonságosságát és hatásosságát 18 év alatti gyermekek esetében nem igazolták.

Egyéb gyógyszerek és az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Kifejezetten tájékoztatnia kell kezelőorvosát, ha Ön az alábbiak valamelyikét kapja:

- a vérrögök feloldására szolgáló gyógyszerek, úgymint a sztreptokináz, urokináz és altepláz (r-tPA)
- aminoglikozidok (a fertőzések kezelésére szolgáló antibiotikum típusú gyógyszerek)

Ajánlott, hogy kezelőorvosa/sebésze az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-en kívül heparint (egy, a vérrögződés megelőzésére szolgáló gyógyszer) is adjon a műtét előtt és alatt. Kezelőorvosa a vérvizsgálati eredményei alapján fogja megállapítani a heparin adagját.

Terhesség és szoptatás

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer Önnek történő beadása előtt beszéljen kezelőorvosával. Ha Ön terhes vagy szoptat, akkor az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> csak akkor alkalmazható, ha kezelőorvosa/sebésze úgy találja, hogy az alkalmazása előnyös lesz. Kezelőorvosa meg fogja beszélni Önnel a gyógyszer alkalmazásából származó kockázatokat és előnyöket.

3. Hogyan kell alkalmazni az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t?

Felnőtt betegek esetén az alábbi adagolási rend ajánlott:

A műtét kezdete előtt egy kis adag (1 ml) <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t fog kapni annak ellenőrzésére, hogy nem allergiás-e az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-re. Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> tesztadagjának beadása előtt 15 perccel kaphat az allergiás tünetek megelőzésére szolgáló gyógyszereket (H₁- és H₂-antagonistát).

Ha nincs allergiás tünet, akkor 100-200 ml <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t fog kapni, mintegy 20-30 perc alatt, amelyet óránként 25-50 ml (legfeljebb 5-10 ml/perc) beadása fog követni a műtét befejezéséig.

Általában egyetlen alkalommal sem fog 700 ml-nél több <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t kapni.

Idős vagy károsodott vesefunkciójú betegekre vonatkozóan nincs különleges adagolási ajánlás.

Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t általában fekvő helyzetben, a szervezetének egy nagyobb vénájába helyezett katéteren keresztül, lassú injekció vagy infúzió (cseppinfúzió) formájában fogja kapni.

Ha az ajánlott adagnál több <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t alkalmaztak Önnél

Az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> hatásainak semlegesítésére nincs specifikus ellenszer.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Bár az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t első alkalommal kapott betegeknél ritkán fordulnak elő allergiás reakciók, azon betegeknél, akik egynél többször kapnak <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t, fokozott lehet az allergiás reakciók kialakulásának esélye. Az allergiás reakció tünetei lehetnek:

- **légzési nehézség**
- **alacsony vérnyomás**
- **viszketés, kiütés és csalánkiütés**
- **hányinger**

Ha az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> beadása során ezek bármelyike előfordul, akkor kezelőorvosa/sebésze leállítja a gyógyszerrel végzett kezelést.

Egyéb mellékhatások:

Nem gyakori: 100 betegből legfeljebb 1 beteget érint

- mellkasi fájdalom (*szívizom-iszkémia, koszorúér-elzáródás/-trombózis*), szívroham (*szívizomelhalás*)
- a szívfoliadék szívdagása a környező testüregekbe (*foliadékgyűlem a szívburokban*)
- vérrög (*trombózis*)
- vesebetegség (*heveny veseelégtelenség, vesezsátorna-elhalás*)
- a normálnál kevesebb vizelet ürítése

Ritka: 1000 betegből legfeljebb 1 beteget érint

- a vérerekben (*verőerekben*) képződő vérrögök
- súlyos allergiás reakció (*anafilaxiás / anafilaktoid reakció*)

Nagyon ritka: 10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érint

- duzzanat a bőrön a befecskendezés helyén vagy körül (az injekció és infúzió beadásának helyén fellépő reakciók, az infúzió beadására szolgáló véna (rögösödése) gyulladása)
- vérrög a tüdőben (*tüdőembólia*)
- súlyos véralkadási zavar, amely szövetkárosodást és vérzést eredményez (*disszeminált intravaszkuláris koaguláció*)
- a vér normális rögösödési vagy aladási képessége (*koagulopátia*)
- súlyos allergiás sokk (*anafilaxiás sokk*), amely potenciálisan életveszélyes

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a beteg tájékoztatásban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

5. Hogyan kell az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer>-t tárolni?

[A tagállam tölti ki]

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk Mit

tartalmaz az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> [A

tagállam tölti ki]

Milyen az <Aprotinint tartalmazó gyógyszer> külleme, és mit tartalmaz a csomagolás

[A tagállam tölti ki]

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

[Lásd I. melléklet - A tagállam tölti ki]

{Név és cím}

<{Tel.}>

<{Fax}>

<{E-mail}>

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:<{ÉÉÉÉ. hónap}> [A

tagállam tölti ki]