

III Priedas

**Siūlomi preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės
lapelio pakeitimai**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA
IR PAKUOTĖS LAPELIS**

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

<Aprotinino turintys vaistiniai preparatai>
[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

3. FARMACINĖ FORMA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aprotininas skirtas profilaktikai, siekiant sumažinti kraujo netekimą ir kraujo perpylimo poreikį suaugusiems pacientams, kuriems yra didelė sunkaus kraujo netekimo rizika, kai taikant dirbtinę kraujo apytaką atliekamos pavienės nuosrūvio operacijos (t.y. vainikinės arterijos nuosrūvio operacija, kai kartu neatliekamos jokios kitos širdies ir kraujagyslių chirurginės operacijos).

Aprotiną galima vartoti tik kruopščiai įvertinus naudą bei riziką ir alternatyvaus gydymo galimybę (žr. 4.4. ir 5.1 skyrius).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Prieš skiriant aprotinino, galima apsvarstyti aprotininui specifinių IgG antikūnų mėginio poreikį (žr. 4.3 skyrių).

Suaugusieji

Dėl alerginių ir anafilaksinių reakcijų rizikos visiems pacientams, mažiausiai 10 minučių prieš vartojant visą likusią vaistinio preparato dozę, reikia suleisti 1 ml (10 000 KIV) bandomąją dozę. Jei suleidus 1 ml bandomąją dozę nėra jokių reiškinių, galima skirti terapinę dozę. 15 minučių prieš suleidžiant aprotinino bandomąją dozę, galima skirti H1 ir H2 antagonistų. Bet kuriuo atveju reikia būti pasiruošus taikyti įprastinį neatidėliotiną anafilaksinių ir alerginių reakcijų gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Sukėlus anesteziją, prieš atliekant sternotomiją, įsotinamoji 1-2 milijonų KIV dozė lėtai suleidžiama į veną arba atliekama 20-30 minučių trukmės infuzija. Kitą 1-2 milijonų KIV dozę reikia sumaišyti su dirbtinės kraujo apytakos aparato siurblių užpildančiu tirpalu. Siekiant išvengti fizinio aprotinino ir heparino nesuderinamumo maišant juos su siurblių užpildančiu tirpalu, šio tirpalo recirkuliacijos metu reikia pridėti kiekvienos medžiagos, kad, prieš įmaišant kito komponento, būtų užtikrintas pakankamas praskiedimas. Po pradinės infuzijos (ar vienkartinės injekcijos) reikia taikyti tęstinę infuziją, skiriant 250 000-500 000 KIV per valandą, kol baigsis operacija.

Apskritai vieno gydymo kurso metu skiriamas aprotinino kiekis iš viso neturėtų viršyti 7 milijonų KIV.

Vaikų populiacija

Aprotinino saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neištirtas.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Esama klinikinė patirtis rodo, kad pacientams, kurių susilpnėjusi inkstų funkcija, specialiai dozės keisti nereikia.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių sutrikusi kepenų funkcija, dozavimo rekomendacijų duomenų nėra.

Senyvo amžiaus pacientai

Pranešimais paremta klinikinė patirtis senyvo amžiaus pacientams vaistinio preparato poveikio skirtumų neparodė.

Vartojimo metodas

Aprotiną reikia lašinti per centrinės venos kateterį. Per tą patį vamzdelį negalima leisti jokių kitų vaistinių preparatų. Jei naudojamas daugiakanalis centrinis kateteris, atskiro kateterio naudoti nereikia.

Aprotiną reikia leisti tik pacientui gulint ant nugaros; vaistinį preparatą reikia lėtai (daugiausiai 5-10 ml/min. greičiu) suleisti į veną arba taikyti trumpą infuziją.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai pagalbinei medžiagai, nurodytai 6.1 skyriuje.

Pacientams, kurių yra teigiamas aprotinui specifinių IgG antikūnų mėginys, gydant juos aprotinu, yra padidėjusi anafilaksinės reakcijos rizika. Todėl šiems pacientams aprotin vartoti draudžiama.

Jei prieš gydant neįmanoma atlikti aprotinui specifinių IgG antikūnų mėginio, pacientams, kurie, kaip manoma, per pastaruosius 12 mėnesių vartojo šio preparato, įskaitant fibriną sujungiančius preparatus, aprotino vartoti draudžiama.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai vainikinių arterijų šuntavimo (VAŠ) operacija atlieka kartu su kita širdies ir kraujagyslių chirurgine operacija, aprotino vartoti negalima, nes aprotino vartojimo naudos ir rizikos santykis, atliekant kitas širdies ir kraujagyslių procedūras, nenustatytas.

Laboratorinis antikoaguliacijos stebėjimas, taikant dirbtinę kraujo apytaką

Aprotinas nėra heparino poveikį palaikantis preparatas ir, taikant gydymą aprotinu, svarbu palaikyti pakankamą krešėjimo slopinimą heparinu. Aprotinu gydomiems pacientams chirurginės operacijos metu ir keletą valandų po jos yra tikėtinas dalinio trombotinio laiko (DATL) ir celito aktyvuoto krešėjimo laiko (celito AKL) padidėjimas. **Todėl, siekiant palaikyti pakankamą krešėjimo slopinimą heparinu, daliniu trombotinio laiku (DATL) vadovautis negalima. Pacientams, kuriems taikoma dirbtinė kraujo apytaka kartu su aprotinu, siekiant palaikyti pakankamą krešėjimo slopinimą, rekomenduojamas vienas iš trijų metodų: aktyvintas krešėjimo laikas (AKL), heparinas nekintančia doze arba heparino titravimas (žr. žemiau). Jei, siekiant palaikyti pakankamą krešėjimo slopinimą, naudojamas aktyvintas krešėjimo laikas (AKL), vartojant aprotiną, rekomenduojamas minimalus 750 sekundžių celito AKL arba 480 sekundžių kaolino AKL, nepaisant kraujo praskiedimo ir hipotermijos poveikių.**

Papildoma pastaba dėl vaistinio preparato vartojimo taikant ekstrakorporinę kraujo apytaką

Pacientams, kuriems taikoma dirbtinė kraujo apytaka kartu su aprotino terapija, pakankamai antikoaguliacijai palaikyti rekomenduojamas vienas iš šių metodų:

- Aktyvintas krešėjimo laikas (AKL)

AKL nėra standartizuotas krešėjimo tyrimas ir aprotino vartojimas skirtingus šio tyrimo atlikimo būdus veikia skirtingai. Be to, tyrimui turi įtakos įvairūs praskiedimo poveikiai ir temperatūra dirbtinės kraujo apytakos metu. Pastebėta, kad, vartojant aprotino, kaoliniu pagrįsti AKL rodikliai nepadidėja iki to paties laipsnio, kaip diatomine žeme pagrįsti (celito) AKL rodikliai. Kadangi protokolų duomenys yra įvairūs, vartojant aprotiną, rekomenduojamas minimalus 750 sekundžių celito AKL arba 480 sekundžių kaolino AKL, nepaisant kraujo praskiedimo ir hipotermijos poveikių. Dėl tyrimų vertinimo, vartojant aprotiną, kreipkitės į AKL mėginio gamintoją.

- Heparinas nekintančia doze

Standartinė įsotinamoji heparino dozė, skiriama prieš širdies zondavimą, ir heparino kiekio, įmaišomo į dirbtinės kraujo apytakos aparatą užpildančio tirpalo tūrį, suma turi sudaryti ne mažiau kaip 350 TV/kg. Nekintančios heparino dozės vartojimo atveju, papildomai vartojamo heparino dozė nustatoma atsižvelgiant į paciento svorį ir dirbtinės kraujo apytakos trukmę.

- Heparino koncentracijos nustatymas

Heparino koncentracijai nustatyti galima naudoti protamino titravimą – metodą, kuriam neturi įtakos aprotinas. Prieš paskiriant aprotiną, reikia atlikti reakcijos į heparino dozę mėginį, vertinamą protamino titravimu, kad būtų galima nustatyti įsotinamąją heparino dozę. Atsižvelgiant į heparino koncentraciją, nustatytą protamino titravimu, heparino reikia skirti papildomai. Taikant dirbtinę kraujo apytaką, heparino koncentracijai negalima leisti sumažėti iki mažiau kaip 2,7 TV/ml (2,0 mg/kg) arba mažiau tos koncentracijos, kuri buvo nustatyta reakcijos į heparino dozę mėginiu, prieš skiriant aprotiną.

Aprotininu gydomiems pacientams, nutraukus dirbtinę kraujo apytaką, heparino neutralizavimas protaminu turi būti arba atliekamas pagal pastovų santykį su skiriamo heparino kiekiu, arba kontroliuojamas protamino titravimo metodu.

Svarbu. Aprotininas nėra hepariną poveikį palaikantis vaistinis preparatas.

Šunto konservavimas

Kraujo, gauto iš centrinio aprotinino infuzijos kateterio, šunto konservavimui naudoti negalima.

Kartotinis aprotinino vartojimas

Skiriant aprotininą, ypač tiems pacientams, kurie anksčiau yra vartoję šio vaistinio preparato (įskaitant fibriną sujungiančias medžiagas, kurių sudėtyje yra aprotinino), reikia kruopščiai įvertinti naudos ir rizikos santykį, nes gali įvykti alerginė reakcija (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Nors dauguma anafilaksijos atvejų būna, kai vaistinio preparato kartotinė vartojama per 12 mėnesių, yra pavienių pranešimų apie atvejus, kai anafilaksija ištiko po kartotinio vaistinio preparato vartojimo, praėjus daugiau kaip 12 mėnesių. Gydant aprotininu, reikia būti pasiruošus taikyti įprastinį neatidėliotiną anafilaksinių ir alerginių reakcijų gydymą.

Alerginių reakcijų tikimybės įvertinimas

Visiems aprotininu gydomiems pacientams pirmiausia reikia suleisti bandomąją dozę, siekiant įvertinti alerginių reakcijų tikimybę (žr. 4.2 skyrių). Aprotinino bandomąją dozę reikia skirti tik tuomet, jei vietoje yra galimybės ir priemonės suteikti pagalbą ūminių anafilaksinių reakcijų atvejais.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Stebėjimo tyrimų rezultatai rodo, kad aprotininas gali paskatinti inkstų funkcijos sutrikimą, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija jau buvo sutrikusi. Bendra visų placebo kontroliuojamų tyrimų, atliktų pacientams, kuriems buvo atlikta vainikinės arterijos nuosrūvio operacija (VANO), analizė nustatė, kad aprotininu gydomiems pacientams buvo >0,5 mg/dl nuo pradinės reikšmės padidėję serumo kreatinino rodmenys (žr. 5.1 skyrių). Todėl pacientams, kurių inkstų funkcija jau yra sutrikusi arba kuriems yra rizikos veiksnių (pvz., tuo pačiu metu taikomas gydymas aminoglikozidais), prieš skiriant aprotinino patariama kruopščiai įvertinti rizikos ir naudos santykį.

Aprotininu gydytiems pacientams, kuriems buvo taikoma dirbtinė kraujo apytaka ir gilus hipoterminis kraujo apytakos sustabdymas atliekant torakalinę aortos chirurginę operaciją, buvo nustatytas inkstų nepakankamumo ir mirštamumo padidėjimas, palyginti su atitinkamo amžiaus anksčiau tirta kontroline grupe. Reikia užtikrinti pakankamą antikoaguliaciją heparinu (taip pat žr. aukščiau).

Mirštamumas

Atsitiktinės atrankos klinikinių tyrimų metu gauta informacija apie mirštamumą yra pateikiama 5.1 skyriuje.

Apie ryšį tarp aprotinino vartojimo ir padidėjusio mirštamumo buvo pranešta kai kuriuose stebėjimo (ne atsitiktinės atrankos) tyrimuose (pvz., Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), tuo tarpu kituose ne atsitiktinės atrankos tyrimuose apie tokį ryšį nepranešta (pvz., Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). Šiuose tyrimuose aprotininas paprastai buvo skiriamas pacientams, kurie prieš chirurginę operaciją turėjo daugiau padidėjusio mirštamumo rizikos veiksnių negu kitokio gydymo grupių pacientai. Daugumoje tyrimų nebuvo reikiama apskaičiuoti šie pradiniai rizikos veiksnių skirtumai ir šių rizikos veiksnių įtaka rezultatams nežinoma. Todėl šių stebėjimo tyrimų interpretacija yra ribota ir ryšys tarp aprotinino vartojimo ir padidėjusio mirštamumo negali būti nei įrodytas, nei paneigtas. Taigi aprotininą reikia vartoti tik kaip įteisinta atliekant izoliuotą VAŠ chirurginę operaciją, kruopščiai įvertinus galimą riziką ir naudą.

Fergusson ir kt. 2008 m. paskelbtoje publikacijoje, analizuojant atsitiktinės atrankos kontroliuojamo tyrimo BART (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*) duomenis, aprotininu gydomiems pacientams nustatytas didesnis mirštamumo dažnis, palyginti su gydytais traneksamo rūgštimi arba aminokaprono rūgštimi. Tačiau dėl keletu metodologinių trūkumų, remiantis BART tyrimo rezultatais, dėl širdies ir kraujagyslių rizikos tvirtos išvados daryti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Aprotininas pasižymi nuo dozės priklausančiu trombolizinių medžiagų, pvz., streptokinazės, urokinazės, alteplazės (r-tPA), veikimą slopinančiu poveikiu.

Aprotininas gali paskatinti inkstų funkcijos sutrikimą, ypač pacientams, kurių inkstų funkcija jau yra sutrikusi. Inkstų funkcijos sutrikimo rizikos veiksnys yra aminoglikozidai.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Adekvačių ir gerai kontroliuojamų tyrimų su nėščiosiomis neatlikta. Tyrimai su gyvūnais teratogeninio ar kitokio embriotoksinio aprotinino poveikio neparodė.

Nėštumo metu aprotinina galima vartoti, tik jei laukiama nauda pateisina galimą riziką. Sunkių šalutinių reakcijų (anafilaksinės reakcijos, širdies sustojimo ir kt.) atvejais, kai reikia taikyti šių reakcijų gydymo metodus, vertinant rizikos ir naudos santykį, reikia prisiminti, kad gali būti pažeistas vaisius.

Žindymas

Nežinoma, ar aprotinino išsiskiria į motinos pieną. Vis tik per burną pavartotas aprotininas nėra biologiškai pasisavinamas, todėl nėra tikėtina, kad bet koks piene esantis vaisto kiekis sukeltų sisteminių poveikį žindomam kūdikiui.

Vaisingumas

Adekvačių ir gerai kontroliuojamų vyrų ar moterų vaisingumo tyrimų neatlikta.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Duomenys neaktualūs.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

Aprotinino saugumas buvo vertinamas daugiau kaip keturiasdešimt penkiuose II fazės ir III fazės tyrimuose, kuriuose dalyvavo daugiau kaip 3800 aprotinino gavusių pacientų. Iš viso maždaug 11% aprotinino gydytų pacientų patyrė nepageidaujamas reakcijas. Sunkiausia nepageidaujama reakcija buvo miokardo infarktas. Nepageidaujamas reakcijas reikia verinti chirurginėje klinikoje.

Lentelėje pateikiama nepageidaujamų reakcijų santrauka

Nepageidaujamos reakcijos į vaistą (NRV), nustatytos remiantis visais placebo kontroliuojamais aprotinino tyrimais ir suklasifikuotos pagal CIOMS III dažnio kategorijas (aprotinino n=3817, placebo n=2682; būklė: 2005 m. balandžio mėn.), yra išvardytos žemiau pateikiamoje lentelėje:

Dažnis apibūdinamas taip:

dažni: nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$,

nedažni: nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$,

reti: nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1000$,

labai reti: $< 1/10\,000$,

dažnis nežinomas: negali būti nustatytas pagal turimus duomenis.

MedDRA standartinė sistemos organų klasė	Dažni	Nedažni	Reti	Labai reti
Imuninės sistemos sutrikimai			Alerginį reakcija, anafilaksinė / anafilaktoidinė reakcija	Anafilaksinis šokas (galimai keliantis grėsmę gyvybei)
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai				Diseminuota intravaskulinė koaguliacija, koaguliopatija
Širdies sutrikimai		Miokardo išemija, vainikinių arterijų užsikimšimas/ trombozė, miokardo infarktas, perikardo efuzija		
Kraujagyslių sutrikimai		Trombozė	Arterijų trombozė (ir organams specifinis jos pasireiškimas, kuris gali įvykti gyvybiškai svarbiuose organuose, pvz., inkstuose, plaučiuose arba galvos smegenyse)	Plaučių embolija
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai		Oligurija, ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų kanalėlių nekrozė		
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai				Injekcijos ir infuzijos vietos reakcijos, infuzijos vietos (trombo)flebitas

- NRV, nustatytos pagal pranešimus, gautus pateikus vaistą į rinką, yra išspausdintos **paryškintu pasviruoju šriftu**.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

Pacientams, kurie anksčiau nevartojo aprotinino, **alerginės ir anafilaksinės** reakcijos pasitaiko retai. Kartotinio vartojimo atveju alerginių ir anafilaksinių reakcijų dažnis gali pasiekti penkių procentų ribą. Retrospektyvinė apžvalga parodė, kad alerginių ir anafilaksinių reakcijų dažnis po kartotinio vartojimo padidėja, jei preparato kartotinai vartojama per 6 mėnesius nuo pirminio jo skyrimo (kartotinai vartojant per 6 mėn. – 5,0 %, kartotinai vartojant vėliau kaip po 6 mėn. – 0,9 %). Retrospektyvinė apžvalga rodo, kad sunkių anafilaksinių reakcijų į aprotinino dažnis gali dar labiau padidėti, jei per 6 mėnesius šio preparato skiriama daugiau kaip du kartus. Netgi jei antrą kartą vartojamas aprotininas tai buvo toleruojamas be jokių simptomų, kitas šio preparato vartojimas gali sukelti sunkias alergines reakcijas arba anafilaksinį šoką, labai retais atvejais – mirtiną baigtį.

Alerginių ir anafilaksinių reakcijų simptomai gali būti šie:
 Kvėpavimo sistema: astma (bronchų spazmas)
 Širdies ir kraujagyslių sistema: hipotenzija
 Oda ir jos priedai: niežulys, bėrimas, dilgėlinė
 Virškinimo sistema: pykinimas

Jei injekcijos ar infuzijos metu ištinka alerginė reakcija, preparato vartojimą reikia nedelsiant nutraukti. Gali prireikti standartinio neatidėliotino gydymo, t.y. adrenalino arba epinefrino, kraujo tūrio atstatymo ir kortikosteroidų.

Širdies ir kraujagyslių sistema

Bendros visų placebo kontroliuojamų tyrimų analizės duomenimis, tyrėjo nustatyto miokardo infarkto (MI) dažnis aprotininu gydytiems pacientams buvo 5,8%, palyginti su 4,8% placebo gavusiems pacientams; skirtumas tarp šių grupių buvo 0,98% (aprotinino n=3817, placebo n=2682; būklė: 2005 m. balandžio mėn.).

Kai kuriuose tyrimuose pastebėta su aprotininu siejama padidėjusio MI dažnio tendencija, tuo tarpu kituose tyrimuose nustatytas mažesnis dažnis, palyginti su placebo.

Mirštamumas

Informaciją apie mirštamumo riziką, susijusią su aprotinino vartojimu, žr. 4.4 skyriuje.

4.9 Perdozavimas

Specifinio priešnuodžio nėra.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antihemoraginiai vaistai, proteazės inhibitoriai, ATC kodas – B02AB01.

Aprotininas yra plataus spektro proteazės inhibitorius, turintis antibibrinolitinių savybių. Sudarydamas grįžtamus stochiometrinius fermento ir inhibitoriaus kompleksus, aprotininas veikia kaip žmogaus tripsino, plazmino, plazmos kalikreino ir audinių kalikreino inhibitorius, taip slopindamas fibrinolizę. Jis taip pat slopina kontaktinės fazės krešėjimo aktyvinimą, kuris ir inicijuoja krešėjimą, ir skatina fibrinolizę.

Bendri pasauliniai duomenys, gauti atliekant placebo kontroliuojamus tyrimus su pacientais, kuriems buvo atliekama vainikinės arterijos šuntavimo (VAŠ) chirurginė operacija, parodė, kad serumo kreatinino padidėjimo >0,5 mg/dl, palyginti su prieš gydymą buvusiu reikšme, dažnis buvo statistiškai didesnis visą aprotinino dozę vartojusių pacientų grupėje ir sudarė 9,0% (185/2047), palyginti su 6,6% (129/1957) placebo grupe, šansų santykiui esant 1,41 (1,12–1,79). Daugumoje atvejų inkstų funkcijos sutrikimas po operacijos buvo nesunkus ir grįžtamas. Serumo kreatinino padidėjimo >2,0 mg/dl, palyginti su prieš gydymą buvusiu reikšme, dažnis buvo panašus (1,1% ir 0,8%) visą aprotinino dozę vartojusių pacientų ir placebo grupėse, šansų santykiui esant 1,16 (0,73–1,85) (žr. 4.4 skyrių).

Pacientų mirštamumas ligoninėje, nustatytas atsitiktinės atrankos klinikiniais tyrimais, yra apibendrintas žemiau pateiktoje lentelėje:

Pacientų mirštamumas ligoninėje, nustatytas atsitiktinės atrankos klinikiniais tyrimais (populiacija: visi pasaulinių tyrimų VANO pacientai, įskaičiuotini vertinant saugumą)					
Populiacija	Aprotininas, visa dozė		Placebas		Šansų santykis (95 % PI)
	n / N	%	n / N	%	
Visos VANO	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Pirma VANO	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Kartotinė VANO	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

5.2 Farmakokinetinės savybės

Į veną suleistas aprotininas greitai pasiskirsto visame neląsteliniame tarpe; tai lemia pirminį aprotinino koncentracijos plazmoje sumažėjimą, kai pusinės eliminacijos laikas yra 0,3–0,7 val. Vėlesniu laikotarpiu (t.y. praėjus 5 val. po dozės suleidimo) vyksta galutinė eliminacijos fazė, kurios metu pusinės eliminacijos laikas yra 5–10 val.

Placenta tikriausiai nėra visiškai nepralaidi aprotininui, bet atrodo, kad medžiagos prasiskverbimas vyksta labai lėtai.

Metabolizmas, eliminacija ir ekskrecija

Veikiant lizosomoms inkstuose, aprotinino molekulė yra metabolizuojama į trumpesnius peptidus arba aminorūgštis. Žmogaus organizme su šlapimu išsiskiriantis aktyvus aprotininas sudaro mažiau kaip 5%

dozės. Sveikiems savanoriams suleidus ^{131}I -aprotinino injekciją, per 48 valandas su šlapimu metabolitų pavidalu išsiskyrė 25–40% pažymėtos medžiagos. Šie metabolitai neturėjo fermentus slopinančio aktyvumo.

Pacientams, kuriems yra terminalinis inkstų nepakankamumas, farmakokinetikos tyrimų neatlikta. Tyrimai, atlikti su pacientais, kurių sutrikusi inkstų funkcija, neparodė klinikiškai reikšmingų farmakokinetikos pokyčių ar akivaizdžių šalutinių poveikių. Specialiai dozės keisti nereikia.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Ūminis toksiškumas

Žiurkėms, jūrų kiaulytėms ir šunims greitai suleistos didelės dozės ($>150\,000\text{ KIV/kg}$) sukėlė įvairaus laipsnio kraujospūdžio sumažėjimą, bet tai greitai atsistatė.

Toksinis poveikis reprodukcijai

Atliekant intraveninius tyrimus su žiurkėmis, paros dozės iki $80\,000\text{ KIV/kg}$ nesukėlė toksinio poveikio vaikingoms patelėms, embriotoksinio ar fetotoksinio poveikio. Paros dozės iki $100\,000\text{ KIV/kg}$ nesutrikdė jauniklių augimo ir vystymosi, o $200\,000\text{ KIV/kg}$ paros dozės nebuvo teratogeniškos. Triušiams paskirtos $100\,000\text{ KIV/kg}$ intraveninės paros dozės nesukėlė akivaizdaus toksinio poveikio vaikingoms patelėms, embriotoksinio, fetotoksinio ar teratogeninio poveikio.

Mutageniškumo potencialas

Vertinant aprotinimą, gautas neigiamas mutageninis atsakas salmonelių (mikrosomų) ir *B. subtilis* DNR pažeidimų sistemoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6.2 Nesuderinamumas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6.3 Tinkamumo laikas

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6.4 Specialios laikymo sąlygos

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš skiriant parenteralinius vaistinius preparatus reikia patikrinti vizualiai dėl kietųjų dalelių ir spalvos pokyčių. Tirpalo likučio negalima palikti vėlesniam naudojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. RINKODAROS TEISĖS TURĖTOJAS

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

<{Tel.}>

<{Faksas}>

<{El. paštas}>

8. RINKODAROS TEISĖS NUMERIS (-IAI)

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

9. RINKODAROS TEISĖS SUTEIKIMO / ATNAUJINIMO DATA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją (chirurgą), skiriantį Jums < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >
3. Kaip vartoti < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti < Vaistinį preparatą, kurio sudėtyje yra aprotinino >
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > ir kam jis vartojamas

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > priklauso antifibrinolitikais vadinamų vaistų, t. y. kraujo netekimo padedančių išvengti vaistų, grupei.

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > gali padėti sumažinti chirurginės operacijos metu ir po jos netenkamo kraujo kiekį. Be to, šis vaistas vartojamas sumažinti kraujo perpylimo poreikį, atliekant širdies operaciją, ir po jos. Jūsų gydytojas (chirurgas) nusprendė, kad Jums bus naudingas gydymas < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >, nes bus atliekama širdies nuosrūvio operacija, taikant išorinę kraujo apytaką (širdies-plaučių aparatą), ir Jums yra padidėjusi rizika netekti daug kraujo.

Gydytojas skirs Jums aprotinimą, kruopščiai įvertinęs naudą bei riziką ir kitokio gydymo galimybę.

2. Kas žinotina prieš vartojant < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > vartoti negalima

Jums negalima leisti < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >:

- jeigu yra **alergija < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >** arba bet kuriai sudėtinai šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje),
- jeigu yra **teigiamas aprotininui specifinių IgG antikūnų** mėginys, rodantis padidėjusią alerginės reakcijos į < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > riziką,
- jeigu prieš gydant nėra galimybės atlikti aprotininui specifinių IgG antikūnų mėginys ir per pastaruosius 12 mėnesių Jums buvo leistas arba Jūs manote, kad buvo leistas, < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju, prieš leidžiant < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >.

Jei kuri nors iš nurodytų sąlygų Jums tinka, pasakykite gydytojui, kad padėtumėte jam nuspręsti, ar Jums skirtinas < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >:

- **Jūsų inkstų veikla sutrikusi.** Jeigu Jūs sergate inkstų liga, < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > galima vartoti tik tuomet, jei gydytojas/ chirurgas mano, kad tai Jums naudinga,
- **Per pastaruosius 12 mėnesių Jums buvo leistas arba Jūs manote, kad buvo leistas, aprotininas arba fibriną sujungiančios medžiagos, kurių sudėtyje yra aprotinino.**

Jei Jums tinka kuri nors iš šių sąlygų, gydytojas nuspręs, ar Jums skirtinas < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >.

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > bus leidžiamas tik tuomet, jei gydytojas atliko **kraujo mėginį, prieš** patikrindamas, ar Jums tinka šis vaistas (pvz., atliko reikiamą aprotininui specifinių IgG antikūnų mėginį), priešingu atveju geresnis pasirinkimas Jums gali būti kiti vaistai.

Jus atidžiai stebės dėl alerginių reakcijų į vaistą ir gydytojas/ chirurgas gydys bet kuriuos simptomus, kurie gali pasireikšti. Gydant < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >, turi būti pasiruošta taikyti įprastinį neatidėliotiną sunkių alerginių reakcijų gydymą.

Vaikams ir paaugliams

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams neiširtas.

Kiti vaistai ir < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >

Jeigu vartojate, neseniai vartojote ar galėjote pavartoti kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui.

Būtinai pasakykite gydytojui, jei vartojate:

- vaistus, tirpdančius kraujo krešulius, pvz., streptokinazę, urokinazę, alteplazę (r-tPA),
- aminoglikozidus (antibiotikus – vaistus, kuriais gydomos infekcijos).

Rekomenduojama, kad gydytojas (chirurgas), skirdamas < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >, prieš operaciją ir operacijos metu suleistų ir heparino (vaisto, padedančio išvengti kraujo krešulių). Heparino dozę gydytojas nustatys pagal Jūsų kraujo tyrimo rezultatus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju. Jeigu esate nėščia arba žindote kūdikį, < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > galima vartoti tik tuomet, jei gydytojas/ chirurgas mano, kad tai Jums naudinga. Gydytojas aptars su Jumis vaisto vartojimo riziką ir naudą.

3. Kaip vartoti < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >

Suaugusiesiems rekomenduojamas šis dozavimo režimas:

Prieš pradėdant operaciją Jums suleis mažą < Vaistinis preparato, kurio sudėtyje yra aprotinino > kiekį (1 ml), kad nustatytų, ar Jūs alergiškas < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >. 15 minučių prieš suleidžiant < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > mėginio dozę, Jums gali skirti nuo alergijos simptomų apsaugančių vaistų (H1 antagonistų ir H2 antagonistų).

Jei nebus alergijos simptomų, Jums per 20-30 minučių suleis 100-200 ml < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >, paskui lašins po 25-50 ml per valandą (daugiausiai 5-10 ml/min.), kol baigsis operacija.

Iš viso per vieną kartą Jums bus skiriama ne daugiau kaip 700 ml < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >.

Senyvo amžiaus pacientams ir pacientams, kurių susilpnėjusi inkstų funkcija, specialių rekomendacijų nėra.

Paprastai < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >, Jums gulint, bus lėtai suleidžiamas arba sulašinamas per kateterį į didesnę Jūsų organizmo veną.

Ką daryti gavus didesnę negu rekomenduojama < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > dozę?

Specifinės medžiagos, kuri neutralizuotų < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > poveikį, nėra.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Nors pacientams, pirmą kartą gaunantiems < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >, alerginės reakcijos pasitaiko retai, pacientams, kurie < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > gydomi daugiau nei vieną kartą, gali būti padidėjusi alerginių reakcijų rizika. Alerginių reakcijų simptomai gali būti šie:

- **sunkumas kvėpuoti,**
- **sumažėjęs kraujospūdis,**
- **niežulys, bėrimas ir dilgėlinė,**
- **pykinimas.**

Jeigu nors iš šių reakcijų pasireikš leidžiant < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >, Jūsų gydytojas (chirurgas) nutrauks gydymą šiuo vaistu.

Kiti šalutiniai poveikiai yra:

Nedažni: gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 100:

- krūtinės skausmas (*miokardo išemija, vainikinių arterijų užsikimšimas/ trombozė*), širdies priepuolis (*miokardo infarktas*),
- širdies skysčio išsiliejimas į aplink esančią kūno ertmę (*perikardo efuzija*),
- kraujo krešulys (*trombozė*),
- inkstų liga (*ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų kanalėlių nekrozė*),
- mažesnis negu įprastai šlapimo išsiskyrimas.

Reti: gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 1000:

- kraujo krešulys kraujagyslėse (*arterijose*),
- sunki alerginė reakcija (*anafilaksinė/ anafilaktoidinė reakcija*).

Labai reti: gali pasireikšti mažiau kaip 1 pacientui iš 10 000:

- odos patinimas injekcijos vietoje arba aplink ją (injekcijos ir infuzijos vietos reakcijos, infuzijos vietos (*trombo)flebitas*),
- kraujo krešulys plaučiuose (*plaučių embolija*),
- sunkus kraujo krešėjimo sutrikimas, sukeliantis audinių pažeidimą ir kraujavimą (*diseminuota intravaskulinė koaguliacija*),
- būklė, kai kraujas negali normaliai krešėti (*koagulopatija*),
- sunkus alerginis šokas (*anafilaksinis šokas*), kuris gali būti pavojingas gyvybei.

Jeigu pasireikšė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui.

5. Kaip laikyti < Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino >

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > sudėtis

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

< Vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra aprotinino > išvaizda ir kiekis pakuotėje

[Įrašyti nacionalinius duomenis]

Rinkodaros teisės turėtojas ir gamintojas

[Žr. I priedą - įrašyti nacionalinius duomenis]

{Pavadinimas ir adresas}

< {Tel.} >

< {Faksas} >

< {El. paštas} >

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas < {MMMM-mm} >.

[Įrašyti nacionalinius duomenis]