

Aneks III

Proponowany tekst Charakterystyki Produktu Leczniczego i Ulotki dla pacjenta

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO
I ULOTKA DLA PACJENTA**

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

< Produkt leczniczy zawierający aprotyninę >
[Patrz Aneks I – Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Aprotynina jest wskazana do stosowania profilaktycznego w celu zmniejszenia utraty krwi oraz zmniejszenia ilości krwi potrzebnej do przetoczenia u pacjentów dorosłych, którzy są w grupie wysokiego ryzyka dużej utraty krwi, poddawanych izolowanemu zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (tzn. zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego niepowiązanego z innym zabiegiem kardiochirurgicznym).

Aprotyninę należy stosować tylko po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka oraz rozważeniu, czy dostępne są alternatywne terapie (patrz punkt 4.4 i 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U każdego pacjenta przed podaniem aprotyniny można rozważyć wykonanie testu wykrywającego specyficzne dla aprotyniny przeciwciała IgG (patrz punkt 4.3)

Dorośli:

W związku z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych/anafilaktycznych, na co najmniej 10 minut przed podaniem pozostałej dawki każdemu pacjentowi należy podać dawkę próbną w ilości 1 ml (10 000 KIU). Jeżeli nie zaobserwuje się wystąpienia działań niepożądanych po podaniu 1 ml dawki próbnej, można podać dawkę terapeutyczną. 15 minut przed dawką próbną aprotyniny można podać antagonistów receptorów H_1 i H_2 . W każdym wypadku należy zapewnić dostęp do standardowego sprzętu medycznego oraz leków na wypadek wystąpienia u pacjenta reakcji anafilaktycznych i alergicznych (patrz punkt 4.4).

Dawkę nasycającą wynoszącą 1-2 milionów KIU podaje się w powolnym wstrzyknięciu lub wlewie dożylnym, przez 20-30 min po rozpoczęciu znieczulenia, przed nacięciem mostka. Następne 1-2 milionów KIU dodaje się do płynów wypełniających aparaturę do krążenia pozaustrojowego. W celu uniknięcia fizycznej niezgodności pomiędzy aprotyniną a heparyną w fazie dodawania ich do płynu wypełniającego aparaturę do krążenia pozaustrojowego każdą z substancji należy dodawać w czasie recyrkulacji pompy, aby zapewnić właściwe rozcieńczenie przed zmieszaniem z drugim składnikiem. Po początkowym wlewie w bolusie podawanie kontynuuje się stosując wlew ciągły w dawce 250 000-500 000 KIU na godzinę, aż do zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Z reguły w trakcie jednego cyklu leczenia nie należy przekraczać całkowitej dawki aprotyniny wynoszącej 7 milionów KIU.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aprotyniny u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane z badań klinicznych wskazują, że nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Zaburzenia czynności wątroby

Brak danych dotyczących dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Osoby w podeszłym wieku

Zgłaszane doświadczenie kliniczne nie wykazuje różnic w odpowiedzi u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Aprotyninę należy podawać przez cewnik umieszczony w żyłę centralnej. Nie należy korzystać z tego samego kanału do podawania innych produktów leczniczych. W przypadku stosowania wielokanałowego cewnika do żyły centralnej nie jest wymagany oddzielny cewnik.

Aprotyninę należy podawać wyłącznie pacjentom znajdującym się w pozycji leżącej i należy ją podawać powoli (maksymalnie 5-10 ml/min) we wstrzyknięciu dożylnym lub krótkiej infuzji dożylnej.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność specyficznych dla aprotyniny przeciwciał IgG są narażeni na większe ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych podczas leczenia aprotyniną. W związku z tym przeciwwskazane jest podawanie aprotyniny u tych pacjentów.

W przypadku, gdy przed rozpoczęciem leczenia nie jest możliwe wykonanie testu na obecność specyficznych dla aprotyniny przeciwciał IgG, przeciwwskazane jest podawanie aprotyniny pacjentom, co do których zachodzi podejrzenie, że byli poddani uprzednio ekspozycji, w tym na fibrynowe produkty uszczelniające, w czasie ostatnich 12 miesięcy.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aprotyniny nie należy stosować w przypadku, gdy zabieg CABG jest połączony z innym zabiegiem kardiochirurgicznym, ponieważ nie została ustalona ocena korzyści do ryzyka stosowania aprotyniny w innych zabiegach kardiochirurgicznych .

Laboratoryjne monitorowanie antykoagulacji podczas stosowania krążenia pozaustrojowego

Aprotynina nie jest czynnikiem pozwalającym na redukcję dawki heparyny, więc podczas terapii aprotyniną istotne jest utrzymanie odpowiedniej antykoagulacji przy użyciu heparyny. U pacjentów leczonych aprotyniną przewiduje się wydłużenie czasu częściowej trombotoplastyny (PTT) i czasu krzepnięcia po aktywacji z zastosowaniem celitu (Celite ACT) w czasie zabiegu i w godzinach po zabiegu.

Z tego względu czasu częściowej trombotoplastyny (PTT) nie należy wykorzystywać w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji przy użyciu heparyny. U pacjentów, u których stosowane jest krążenie pozaustrojowe przy podawaniu aprotyniny w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji zaleca się jedną z trzech metod: czas krzepnięcia po aktywacji (ang. ACT - Activated Clotting Time), podawanie heparyny w równych dawkach lub ustalanie stężenia heparyny (patrz poniżej). Jeżeli w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji stosowany jest czas krzepnięcia po aktywacji (ACT) zaleca się, aby w obecności aprotyniny ACT z zastosowaniem celitu jako aktywatora wynosił co najmniej 750 sekund, a po zastosowaniu kaolinu jako aktywatora co najmniej 480 sekund, niezależnie od wpływu rozcieńczenia krwi i hipotermii.

Dodatkowa uwaga dotycząca krążenia pozaustrojowego

U pacjentów, u których stosowane jest krążenie pozaustrojowe podczas podawania aprotyniny, w celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji zaleca się jedną z poniższych metod:

- Czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)

ACT nie jest standaryzowanym testem koagulacyjnym; wpływ obecności aprotyniny na różne formuły stosowane w oznaczeniu jest różny. Na wyniki testu mają także wpływ różne rozcieńczenia i temperatura podczas krążenia pozaustrojowego. Zaobserwowano, że wyniki uzyskiwane w testach ACT z zastosowaniem kaolinu jako aktywatora nie są zawyżone przez aprotyninę w takim samym stopniu, jak wyniki uzyskiwane w testach ACT z zastosowaniem celitu. Istnieją różne protokoły, ale zaleca się, aby w obecności aprotyniny minimalny ACT z zastosowaniem celitu jako aktywatora wynosił 750 sekund, a ACT z zastosowaniem kaolinu jako aktywatora 480 sekund, niezależnie od wpływu rozcieńczenia krwi i hipotermii. W kwestii interpretacji oznaczenia w obecności aprotyniny należy się skonsultować z producentem testu ACT.

- Podawanie heparyny w równych dawkach

Standardowa dawka nasycająca heparyny, podawana przed kaniulacją serca wraz z ilością heparyny dodawaną do płynów wypełniających aparaturę do krążenia pozaustrojowego powinna wynosić co

najmniej 350 j.m./kg mc. Pozostałą heparynę należy podawać w równych dawkach, uwzględniając masę pacjenta oraz czas trwania stosowania krążenia pozaustrojowego.

- **Ustalanie stężeń heparyny**

Metodą oznaczania stężenia heparyny, która nie zależy od aprotyny, jest miareczkowanie protaminą. Odpowiedź na dawkę heparyny, ocenianą przez miareczkowanie protaminą, należy ustalić przed podaniem aprotyny, aby określić wielkość dawki nasycającej heparyny. Kolejne dawki heparyny należy podawać na podstawie stężeń heparyny wyznaczonych w teście miareczkowania protaminą. Stężenie heparyny w trakcie stosowania krążenia pozaustrojowego nie powinno spadać poniżej 2,7 U/ml (2,0 mg/kg lub poniżej wartości wyznaczonej w teście odpowiedzi na dawkę heparyny wykonanym przed podaniem aprotyny).

U pacjentów, którym podawana jest aprotyna, neutralizacja heparyny przez protaminę przeprowadzana po zakończeniu stosowania krążenia pozaustrojowego powinna być oparta na stałym stosunku do ilości podanej heparyny lub powinna być kontrolowana przy użyciu metody miareczkowania protaminą.

Ważne: aprotyna nie jest czynnikiem pozwalającym na redukcję dawki heparyny.

Konserwacja przeszczepu

Krwi pochodzącej z tego samego przewodu, którym prowadzono infuzję aprotyny, nie należy stosować do konserwacji przeszczepu.

Ponowna ekspozycja na aprotynę

Podawanie aprotyny, zwłaszcza pacjentom, którzy w przeszłości otrzymali aprotynę (w tym kleje tkankowe zawierające aprotynę), wymaga uważnej oceny korzyści do ryzyka z uwagi na możliwość wystąpienia reakcji alergicznej (patrz punkty 4.3 i 4.8). Pomimo że większość przypadków anafilaksji występuje po ponownej ekspozycji w ciągu pierwszych 12 miesięcy, istnieją również pojedyncze opisy przypadków anafilaksji występującej po ponownej ekspozycji po czasie dłuższym niż 12 miesięcy. Podczas stosowania aprotyny należy zapewnić dostęp do terapii ratunkowej na wypadek wystąpienia u pacjenta reakcji alergicznych/ anafilaktycznych.

Ocena możliwości wystąpienia reakcji alergicznych

Wszystkim pacjentom leczonym aprotyną należy najpierw podać dawkę próbną w celu oceny możliwości wystąpienia reakcji alergicznych (patrz punkt 4.2). Dawkę próbną aprotyny należy podawać jedynie w przypadku dostępności warunków i sprzętu do leczenia ostrych reakcji anafilaktycznych.

Zaburzenia czynności nerek

Wyniki ostatnio opublikowanych badań obserwacyjnych wskazują, że aprotyna może wywołać zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono nieprawidłową czynność nerek. Analiza wszystkich zbiorczych danych z badań z kontrolą placebo u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-wieńcowemu wykazała podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi $>0,5$ mg/dl względem wartości wyjściowej u pacjentów, u których zastosowano aprotynę (patrz punkt 5.1). Dlatego u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub z czynnikami ryzyka (takimi jak jednoczesne leczenie aminoglikozydami) zaleca się uważne rozważenie korzyści względem ryzyka przed podaniem aprotyny.

Istnieją doniesienia o zwiększonej śmiertelności oraz zwiększonym ryzyku wystąpienia niewydolności nerek (w porównaniu z danymi kontrolnymi uzyskanymi wcześniej u osób w podobnym wieku) u pacjentów, którym podano aprotynę w trakcie operacji piersiowego odcinka aorty, u których zastosowano całkowite zatrzymanie krążenia w operacjach głębokiej hipotermii. Należy przy tym zapewnić odpowiednią antykoagulację heparyną (patrz również powyżej).

Śmiertelność

Informację na temat śmiertelności z randomizowanych badań klinicznych przedstawiono w punkcie 5.1.

O związku między stosowaniem aprotyny i wzrostem śmiertelności donoszono w niektórych nierandomizowanych badaniach obserwacyjnych (np. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), podczas gdy w innych badaniach nierandomizowanych nie obserwowano tego związku (np. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). W tych badaniach aprotynę zwykle podawano pacjentom, u których przed zabiegiem występowało więcej czynników ryzyka zwiększonej śmiertelności niż u pacjentów w grupach stosujących inne leczenie.

W większości badań nie uwzględniono w odpowiedni sposób wyjściowych różnic dotyczących czynników ryzyka i nie jest znany wpływ tych czynników ryzyka na wyniki. Z tego względu interpretacja tych badań obserwacyjnych jest ograniczona i nie można potwierdzić ani wykluczyć związku między stosowaniem aprotyny a zwiększoną śmiertelnością. Aprotynę należy zatem stosować zgodnie z zaleceniami w

przypadku izolowanych zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego, jedynie po uważnym rozważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka.

W publikacji Fergussona et al 2008 przeanalizowano dane z randomizowanego kontrolowanego badania, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) i donoszono o zwiększonym współczynniku śmiertelności u pacjentów przyjmujących aprotyninę w porównaniu do osób leczonych kwasem traneksaminowym lub kwasem aminokapronowym. Jednak ze względu na kilka braków metodologicznych nie można na podstawie wyników badania BART wyciągnąć wniosków dotyczących zagrożeń sercowo-naczyniowych.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Aprotynina w sposób zależny od dawki hamuje działanie leków trombolitycznych, takich jak streptokinaza, urokinaza i alteplaza (r-tPA).

Zaburzenia czynności nerek mogą być wywołane przez aprotyninę, zwłaszcza u pacjentów z uprzednio istniejącymi zaburzeniami czynności nerek. Aminoglikozydy stanowią czynnik ryzyka zaburzeń czynności nerek.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały żadnych dowodów działania teratogennego ani embriotoksycznego aprotyniny.

Aprotyninę należy stosować podczas ciąży jedynie w przypadku, gdy potencjalne korzyści usprawiedliwiają potencjalne ryzyko. W przypadku ciężkich reakcji niepożądanych na produkt (takich jak reakcje anafilaktyczne, zatrzymanie akcji serca, itp.) i stosowanych w ich następstwie środków terapeutycznych w ocenie korzyści i ryzyka należy wziąć pod uwagę uszkodzenie płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy aprotynina przenika do mleka ludzkiego. Jednak ze względu na fakt, że aprotynina nie jest biodostępna po podaniu doustnym, nie jest spodziewane, aby jakiejkolwiek ilości leku zawarte w mleku miały ogólnoustrojowy wpływ na dziecko karmione piersią.

Płodność

Brak jest odpowiednich i dobrze kontrolowanych badań dotyczących wpływu na płodność u mężczyzn i kobiet.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nieistotny.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo stosowania aprotyniny oceniano w ponad czterdziestu pięciu badaniach fazy II i III, obejmujących ponad 3 800 pacjentów z ekspozycją na aprotyninę. Łącznie u około 11% pacjentów leczonych aprotyniną wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszym działaniem niepożądanym był zawał mięśnia sercowego. Działania niepożądane należy interpretować w ramach zabiegu chirurgicznego.

Podsumowanie tabelaryczne działań niepożądanych

Działania niepożądane opisane na podstawie danych ze wszystkich badań klinicznych z kontrolą placebo dla aprotyniny, uporządkowane pod względem kategorii częstości wg CIOMS III (aprotynina n=3 817, placebo n=2 682; dane z kwietnia 2005) wymieniono w tabeli poniżej:

Częstość występowania jest określona jako:

Często: $\geq 1/100$ do $< 1/10$

Niezbyt często: $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$

Rzadko: $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$

Bardzo rzadko: $< 1/10\ 000$

Nieznana: częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbýt często	Rzadko	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcja alergiczna Reakcja anafilaktyczna/ rzekomoanafilaktyczna	Wstrząs anafilaktyczny (potencjalnie zagrażający życiu)
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				Rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe Koagulopatia
Zaburzenia serca		Niedokrwienie mięśnia sercowego Zamknięcie /zakrzep tętnicy wieńcowej Zawał mięśnia sercowego Wysięk osierdziowy		
Zaburzenia naczyniowe		Zakrzepica	Zakrzepica tętnic (oraz jej objawy dotyczące narządów, takich jak nerki, płuca, mózg)	Zator tętnicy płucnej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		Oliguria, ostra niewydolność nerek, martwica cewek nerkowych		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania				Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i wlewu (Zakrzepowe) zapalenie żyły w miejscu podania wlewu

- Działania niepożądane na podstawie raportów po wprowadzeniu produktu do obrotu podano **pogrubioną kursywą**.

Opis wybranych działań niepożądanych

U pacjentów, którzy wcześniej nie zostali poddani ekspozycji na aprotyninę, **reakcje alergiczne / anafilaktyczne** występują rzadko. W przypadku ponownej ekspozycji częstość występowania reakcji alergicznych/anafilaktycznych może sięgać 5%. Analiza retrospektywna wskazuje, że częstość występowania ciężkiej reakcji alergicznej/anafilaktycznej po ponownej ekspozycji może być jeszcze wyższa, jeśli ponowna ekspozycja następuje w ciągu 6 miesięcy od pierwszego podania (5,0% dla ponownej ekspozycji w ciągu 6 miesięcy i 0,9% dla ponownej ekspozycji po czasie dłuższym niż 6 miesięcy). Analiza retrospektywna sugeruje, że częstość występowania ciężkich reakcji anafilaktycznych na aprotyninę może być jeszcze wyższa, jeśli pacjent otrzyma produkt leczniczy więcej niż dwa razy w ciągu 6 miesięcy. Nawet jeśli druga ekspozycja na aprotyninę przebiegała bez objawów nietolerancji, po kolejnym podaniu produktu może wystąpić ciężka reakcja alergiczna lub wstrząs anafilaktyczny, który w bardzo rzadkich przypadkach może być zakończony zgonem.

Objawy reakcji alergicznej/anafilaktycznej mogą obejmować:

Układ oddechowy:	astma (skurcz oskrzeli)
Układ sercowo-naczyniowy:	niedociśnienie tętnicze
Skóra i tkanka podskórna:	świąd, wysypka, pokrzywka
Układ pokarmowy:	nudności

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych podczas wstrzyknięcia lub wlewu należy natychmiast przerwać podawanie produktu. Może być konieczne zastosowanie standardowego postępowania ratunkowego, tj. adrenaliny/epinefryny, substytucji objętościowej i kortykosteroidów.

Układ sercowo-naczyniowy

Analiza zbiorcza wszystkich badań klinicznych z kontrolą placebo wykazała, że zgłaszana przez badacza częstość występowania zawału mięśnia sercowego u pacjentów, u których zastosowano aprotyninę wynosiła 5,8% w porównaniu do 4,8% w grupie stosującej placebo, z różnicą 0,98% pomiędzy grupami (aprotynina n=3 817, placebo n=2 682, dane z kwietnia 2005).

W niektórych badaniach obserwowano wzrostową tendencję częstości występowania zawału mięśnia sercowego w powiązaniu ze stosowaniem aprotyniny, w innych natomiast wykazywano niższą częstość występowania zawału mięśnia sercowego w porównaniu z placebo.

Śmiertelność

Ryzyko śmiertelności związanej ze stosowaniem aprotyniny, patrz punkt 4.4.

4.9 Przedawkowanie

Brak jest specyficznej odtrutki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, inhibitory proteiny, kod ATC: B02AB01.

Aprotynina jest inhibitorem proteazy o szerokim spektrum i właściwościach antyfibrynolitycznych. Tworząc odwracalne stechiometryczne kompleksy enzym-inhibitor działa jako inhibitor ludzkiej trypsyny, plazminy, kalikreiny osocza oraz kalikreiny tkankowej, przez co w efekcie hamuje fibrynolizę. Hamuje również kontaktową fazę procesu krzepnięcia, która inicjuje krzepnięcie i stymuluje fibrynolizę.

Dane zbiorcze pochodzące z prowadzonych na całym świecie badań z kontrolą placebo z udziałem pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego wykazały, że do zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu krwi $>0,5$ mg/dl w stosunku do wartości sprzed zabiegu dochodziło statystycznie częściej u 9,0% (185/2 047) pacjentów przyjmujących pełną dawkę aprotyniny, w porównaniu z 6,6% (129/1 957) w grupie placebo, przy współczynniku ilorazu szans wynoszącym 1,41 (1,12-1,79). W większości przypadków pooperacyjne zaburzenia czynności nerek nie miały ciężkiego przebiegu i były odwracalne. Częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny w surowicy $>2,0$ mg/dl w stosunku do wartości wyjściowych była podobna u pacjentów leczonych pełną dawką aprotyniny oraz u pacjentów z grupy placebo (1,1% względem 0,8%), przy współczynniku ilorazu szans wynoszącym 1,16 (0,73-1,85) (patrz punkt 4.4).

Śmiertelność szpitalna w randomizowanych badaniach klinicznych podsumowano w poniższej tabeli:

Śmiertelność szpitalna w randomizowanych badaniach klinicznych (populacja: wszyscy pacjenci poddawani zabiegowi CABG nadający się do oceny bezpieczeństwa)

Populacja	Aprotynina – pełna dawka		Placebo		Iloraz szans (95 % CI)
	n / N	%	n / N	%	
Wszystkie zabiegi CABG	65/2 249	2,9	55/2 164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Pierwszy zabieg CABG	36/1 819	2,0	39/1 785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Powtórny zabieg CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym aprotynina podlega szybkiej dystrybucji w całkowitej przestrzeni pozakomórkowej, co początkowo prowadzi do zmniejszenia jej stężenia w osoczu, z okresem półtrwania od 0,3 do 0,7 h. W późniejszym czasie (tzn. powyżej 5 h od podania) następuje faza końcowej eliminacji z okresem półtrwania wynoszącym od około 5 do 10 h.

Łożyisko prawdopodobnie nie jest całkowicie nieprzepuszczalne dla aprotyniny, jednak przenikanie zachodzi bardzo powoli.

Metabolizm, eliminacja i wydalanie

Cząsteczka aprotyniny jest metabolizowana do krótszych peptydów lub aminokwasów z udziałem enzymów lizosomalnych w nerkach. U ludzi poniżej 5% dawki aprotyniny jest wydalone z moczem w postaci czynnej. Po podaniu ¹³¹I-aprotyniny zdrowym ochotnikom, w ciągu 48 godzin od 25 do 40% znakowanego leku wydalone było z moczem w postaci metabolitów. Metabolity nie wykazywały aktywności inhibitorów proteaz.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Badania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie wykazały istotnych klinicznie zmian farmakokinetyki ani wyraźnych działań niepożądanych. Modyfikacja dawki aprotyniny w tej grupie chorych nie jest konieczna.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

U szczurów, świnek morskich, królików i psów szybkie wstrzyknięcie dużych (>150 000 KIU/kg mc.) dawek aprotyniny powodowało szybko ustępujące spadki ciśnienia tętniczego krwi o różnym stopniu nasilenia.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na szczurach, którym podawano dożylnie dawkę dobową do 80 000 KIU/kg mc. nie wykazano działania toksycznego aprotyniny na matkę, zarodek ani płód. Podawanie dawek dobowych do 100 000 KIU/kg mc. nie zaburzało wzrostu i rozwoju młodych, a dawki 200 000 KIU/kg mc. na dobę nie wykazały działania teratogennego. U królików, którym podawano dożylnie dawkę dobową wynoszącą 100 000 KIU/kg mc., nie wykazano toksycznego działania na matkę, zarodki ani płody, ani też działania teratogennego.

Mutagenność

Aprotynina wykazała negatywną odpowiedź mutagenną u Salmonella (test mikrosomowy) i *B. subtilis* (test uszkodzenia DNA).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.3 Okres ważności

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania

Produkty do podawania pozajelitowego należy przed zastosowaniem poddać ocenie wizualnej pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany koloru. Wszelkich pozostałości roztworu nie należy przechowywać do użycia w późniejszym czasie.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

<Produkt leczniczy zawierający aprotyninę>

[Patrz Aneks I - Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed otrzymaniem tego leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- Należy zwrócić się do lekarza/chirurga przed otrzymaniem <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę> w razie jakichkolwiek dalszych pytań.
- Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

Spis treści ulotki:

1. Co to jest <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed otrzymaniem <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę>
3. Jak stosować <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest produkt leczniczy zawierający aprotyninę i w jakim celu się go stosuje

<Produkt leczniczy zawierający aprotyninę> należy do grupy leków nazywanych lekami przeciwfibrinolitycznymi, tzn. leków do zapobiegania utracie krwi.

<Produkt leczniczy zawierający aprotyninę> może pomóc zmniejszyć utratę krwi w czasie i po operacji serca. Może być również stosowany do zmniejszenia konieczności przetoczenia krwi w czasie i po operacji serca. Lekarz/chirurg zdecydował, że pacjent może odnieść korzyści z leczenia <produktem leczniczym zawierającym aprotyninę>, ponieważ znajduje się w grupie zwiększonego ryzyka dużej utraty krwi, ponieważ będzie poddany operacji pomostowania serca przy użyciu krążenia pozaustrojowego (płuco-serca).

Lekarz poda aprotyninę po starannym rozważeniu korzyści i ryzyka oraz dostępności alternatywnych metod leczenia.

2. Informacje ważne przed otrzymaniem <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę>

Kiedy nie wolno otrzymywać <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę>

- jeśli pacjent ma **uczulenie na <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienione w punkcie 6).
- jeśli dostępny jest **pozytywny test na obecność specyficznych dla aprotyniny przeciwciał IgG**, wskazujący na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji alergicznej na <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>.
- gdy wykonanie u pacjenta testu na obecność specyficznych dla aprotyniny przeciwciał IgG nie jest możliwe przed rozpoczęciem leczenia, a zachodzi podejrzenie, że pacjent był poddany ekspozycji na <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> w czasie ostatnich 12 miesięcy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem otrzymywania <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę> należy zwrócić się do lekarza.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli którykolwiek z poniższych punktów dotyczy pacjenta, aby pomóc mu w podjęciu decyzji, czy <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> jest odpowiedni dla pacjenta:

- **jeśli nerki pacjenta nie działają prawidłowo.** Jeśli pacjent ma problemy z nerkami, <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> należy stosować tylko w przypadku, gdy lekarz/chirurg uważa, że będzie to korzystne dla pacjenta.
- **jeśli pacjent otrzymał lub podejrzewa, że otrzymał aprotyninę lub kleje tkankowe zawierające aprotyninę w ciągu ostatnich 12 miesięcy.**

Jeśli którykolwiek z powyższych punktów dotyczy pacjenta, lekarz zdecyduje, czy <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> jest odpowiedni dla pacjenta, czy też nie.

<Produkt leczniczy zawierający aprotyninę> będzie podany tylko wtedy, jeśli lekarz wykonał **przedtem badania krwi** w celu sprawdzenia, że pacjent może przyjąć lek (np. odpowiedni test na obecność specyficznych dla aprotyniny przeciwciał IgG), w przeciwnym razie inne leki mogą być lepszą opcją dla pacjenta.

Pacjent będzie dokładnie obserwowany w kierunku reakcji alergicznej na lek i lekarz/chirurg będzie leczyć objawy, które mogą wystąpić. Podczas leczenia <produktem leczniczym zawierającym aprotyninę> należy zapewnić dostęp do terapii ratunkowej na wypadek wystąpienia u pacjenta ciężkich reakcji alergicznych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę> u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Inne leki i <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Należy w szczególności poinformować lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- leki stosowane do rozpuszczania zakrzepów krwi, takie jak steptokinaza, urokinaza, alteplaza (r-tPA)
- aminoglikozydy (antybiotyki, leki stosowane do leczenia infekcji)

Zalecane jest, aby lekarz/chirurg oprócz <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę> podawał heparynę (lek stosowany do zapobiegania zakrzepom krwi) przed i w czasie operacji. Lekarz oceni dawkę heparyny w oparciu o wyniki badań krwi.

Ciąża i karmienie piersią

W ciąży i w okresie karmienia piersią lub gdy istnieje podejrzenie, że kobieta jest w ciąży, lub gdy planuje ciążę, przed otrzymaniem tego leku należy poradzić się lekarza. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> należy stosować tylko w przypadku, gdy lekarz/chirurg uważa, że będzie to korzystne dla pacjenta. Lekarz omówi ewentualne zagrożenia i korzyści związane ze stosowaniem tego leku.

3. Jak stosować <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>

Dla pacjentów dorosłych zalecany jest następujący schemat dawkowania:

Pacjent otrzyma małą ilość <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę> (1 ml) przed rozpoczęciem operacji w celu sprawdzenia, czy pacjent ma alergię na <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>. Leki stosowane w celu zapobiegania objawom alergii (antagoniści H_1 i H_2) mogą być podane 15 minut przed dawką próbną <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę>.

Jeśli nie wystąpią objawy alergii, pacjentowi będzie podawane 100-200 ml <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę> przez 20 do 30 minut, a następnie 25-50 ml na godzinę (max. 5-10 ml/min) aż do zakończenia operacji.

Z reguły pacjentowi nie będzie podane więcej niż 700 ml <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę> w dowolnym czasie.

Nie ma specjalnego zalecenia dotyczącego dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku lub pacjentów z osłabioną czynnością nerek.

<Produkt leczniczy zawierający aprotyninę> będzie zazwyczaj podawany pacjentowi znajdującemu się w pozycji leżącej w postaci wolnego wstrzyknięcia lub wlewu (w "kroplówce") przez cewnik do większej żyły w ciele pacjenta.

Podanie większej niż zalecana dawki <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę>

Nie ma specyficznej substancji do neutralizowania działania <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę>.

4. **Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Chociaż reakcje alergiczne występują rzadko u pacjentów otrzymujących <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> po raz pierwszy, pacjenci, którym <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> jest podawany częściej niż jednokrotnie mogą mieć większe prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji alergicznej. Objawy reakcji alergicznej mogą obejmować:

- **trudności z oddychaniem**
- **obniżenie ciśnienia krwi**
- **świąd, wysypkę i pokrzywkę**
- **nudności**

Jeśli którykolwiek z tych objawów wystąpi podczas podawania <produktu leczniczego zawierającego aprotyninę>, lekarz/chirurg przerwie leczenie tym lekiem.

Inne działania niepożądane to:

Niezbyt często: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 100 pacjentów

- ból w klatce piersiowej (*niedokrwienie mięśnia sercowego, zamknięcie /zakrzep tętnicy wieńcowej*), atak serca (*zawał mięśnia sercowego*)
- wysięk płynu sercowego do otaczającej jamy ciała (*wysięk osierdziowy*)
- zakrzep krwi (*zakrzepica*)
- choroba nerek (*ostra niewydolność nerek, martwica kanalików nerkowych*)
- oddawanie mniejszej ilości moczu niż zwykle

Rzadko: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 1 000 pacjentów

- zakrzep krwi w naczyniach krwionośnych (*tętnicach*)
- ciężka reakcja alergiczna (*reakcja anafilaktyczna / rzekomoanafilaktyczna*)

Bardzo rzadko: mogą wystąpić u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów

- obrzęk w miejscu lub wokół miejsca wstrzyknięcia na skórze (reakcje w miejscu wstrzyknięcia i infuzji, miejsce infuzji (*zakrzepowe*) *zapalenie żyły*)
- zakrzepy krwi w płucach (*zatorowość płucna*)
- ciężkie zaburzenie krzepliwości krwi prowadzące do uszkodzenia tkanek i krwawienia (*rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe*)
- niezdolność krwi do prawidłowego krzepnięcia lub koagulacji (*koagulopatia*)
- ciężki wstrząs alergiczny (*wstrząs anafilaktyczny*), potencjalnie zagrażający życiu

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza.

5. **Jak przechowywać <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>**

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

6. **Zawartość opakowania i inne informacje**

Co zawiera <produkt leczniczy zawierający aprotyninę>

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Jak wygląda <produkt leczniczy zawierający aprotyninę> i co zawiera opakowanie

[Do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

[Patrz Aneks I - do uzupełnienia na szczelblu krajowym]

{Nazwa i adres}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-mail}>

Data ostatniej aktualizacji ulotki: <{MM/RRRR}> <{miesiąc RRRR}> .

[Do uzupełnienia na szczeblu krajowym]