

Príloha III

**Navrhované znenie pre Súhrn charakteristických vlastností
lieku a Písomnú informáciu pre používateľov**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE
POUŽÍVATEĽOV**

1. NÁZOV LIEKU

Trasylol – infúzny roztok
Pozri Prílohu I

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 injekčná liekovka s objemom 50 ml/100 ml/200 ml obsahuje koncentrovaný roztok aprotinínu, čo zodpovedá 500 000 KIU (jednotky inhibítora kalikreínu)/1 000 000 KIU/2 000 000 KIU, v sterilnom izotonickom roztoku chloridu sodného.

500 000 KIU (približne	70 mg aprotinínu) zodpovedá 277,8 jednotkám Európskeho liekopisu
1 000 000 KIU (približne	140 mg aprotinínu) zodpovedá 555,6 jednotkám Európskeho liekopisu
2 000 000 KIU (približne	280 mg aprotinínu) zodpovedá 1111,1 jednotkám Európskeho liekopisu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Aprotinín je bezfarebný číry infúzny roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aprotinín je indikovaný na profylaktické použitie na zníženie straty krvi a transfúzie krvi u dospelých pacientov podstupujúcich izolovaný štep srdcovo – pľúcneho bypasu (napr. chirurgický zákrok aorto-koronárneho premostenia, ktorý nie je kombinovaný s inými kardiovaskulárnymi chirurgickými zákrokmi), u ktorých je vysoké riziko veľkej straty krvi.

Aprotinín sa má použiť iba po starostlivom zvážení prínosov a rizík, a s ohľadom na to, že alternatívne spôsoby liečby sú k dispozícii (pozri časť 4.4 a 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Pred podaním aprotinínu možno zvážiť vhodný test na IgG protilátky špecifické pre aprotinín (pozri časť 4.3).

Dospelí:

Z dôvodu rizika alergických/anafylaktických reakcií sa má podať všetkým pacientom testovacia dávka s objemom 1 ml (10 000 KIU) najmenej 10 minút pred podaním zvyšnej dávky. Po podaní testovacej dávky v objeme 1 ml bez príznakov, možno podať terapeutickú dávku. 15 minút pred testovacou dávkou aprotinínu možno podať H₁-antagonistu a H₂-antagonistu. V každom prípade majú byť ľahko dostupné štandardné pohotovostné liečebné prostriedky na zvládnutie anafylaktických a alergických reakcií (pozri časť 4.4).

Počiatočná dávka 1 – 2 milióny KIU sa podáva ako pomalá intravenózna injekcia alebo infúzia počas 20 - 30 minút po vyvolaní anestézie a pred sternotómiou. Ďalšia dávka 1 – 2 milióny KIU sa má pridať do plniaceho roztoku pumpy prístroja pre mimotelový obeh. Aby sa zabránilo fyzickej nekompatibilite aprotinínu a heparínu pri pridaní do plniaceho roztoku pumpy, každú látku je potrebné pridať počas recirkulácie plniaceho roztoku pumpy, čím sa zaručí dostatočné zriedenie pred zmiešaním s inou zložkou. Po počiatočnej bolusovej infúzii nasleduje podávanie nepretržitej infúzie 250 000 – 500 000 KIU za hodinu až do skončenia operácie.

Vo všeobecnosti nemá celkové množstvo aprotinínu podané za liečebný cyklus prekročiť 7 miliónov KIU.

Deti a dospievajúci

Bezpečnosť a účinnosť aprotinínu u detí do 18 rokov nebola stanovená.

Pacienti s poškodením obličiek

Doterajšie klinické skúsenosti naznačujú, že pacienti s oslabenou funkciou obličiek nevyžadujú žiadnu zvláštnu úpravu dávky.

Pacienti s poškodením pečene

Nie sú dostupné údaje na odporúčanie dávkovania u pacientov s poškodením pečene.

Použitie u geriatrických pacientov

Hlásené klinické skúsenosti neodhalili rozdiely v odpovediach na liečbu u starších pacientov.

Spôsob podania

Aprotinín sa má podávať cez centrálny venózný katéter. Nepodávajte žiadny iný liek cez rovnaký vstup katétra. Pri použití centrálneho katétra s viacerými vstupmi nie je nutné jeho rozdelenie.

Aprotinín sa smie podávať iba pacientom v polohe ležmo a musí sa podávať pomaly (maximálne 5 - 10 ml/minútu) ako intravenózna injekcia alebo krátka infúzia.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na aprotinín alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

U pacientov s pozitívnym testom IgG protilátky špecifické pre aprotinín, existuje zvýšené riziko anafylaktickej reakcie pri liečbe aprotinínom. Preto je podávanie aprotinínu u týchto pacientov kontraindikované.

Ak nie je možné vykonať pred liečbou žiadny test na IgG protilátky špecifické pre aprotinín, podanie aprotinínu pacientom s podozrením na predchádzajúcu expozíciu počas posledných 12 mesiacov je kontraindikované.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Aprotinín sa nemá používať pri chirurgickom zákroku aorto-koronárneho premostenia v kombinácii s iným kardiovaskulárnym chirurgickým zákrokom, pretože pomer prínosov a rizík pre aprotinín pri iných kardiovaskulárnych zákrokoch nebol stanovený.

Laboratórne monitorovanie antikoagulácie počas srdcovo-plúcneho bypasu

Aprotinín nie je látka nahrádzajúca heparín a počas liečby aprotinínom je dôležité udržiavať dostatočnú antikoaguláciu pomocou heparínu. U pacientov liečených aprotinínom počas chirurgického zákroku a niekoľko hodín po chirurgickom zákroku sa očakávajú zvýšenia parciálneho tromboplastínového času (PTT) a celitového aktivovaného času zrážania (celitový ACT). **Preto sa čiastočný tromboplastínový čas (PTT) nemá používať na zachovanie dostatočnej antikoagulácie pomocou heparínu. U pacientov podstupujúcich srdcovo-plúcny bypas s liečbou aprotinínom sa odporúča na zachovanie dostatočnej antikoagulácie jedna z troch metód: aktivovaný čas zrážania (ACT), fixné dávkovanie heparínu alebo titrácia heparínu (pozri nižšie). Ak sa používa na zachovanie dostatočnej antikoagulácie aktivovaný čas zrážania (ACT), v prítomnosti aprotinínu, sa odporúča minimálny celitový ACT s hodnotou 750 sekúnd alebo kaolínový ACT s hodnotou 480 sekúnd, nezávisle od účinkov hemodilúcie a hypotermie.**

Ďalšia poznámka k používaniu s mimotelovým krvným obehom

U pacientov podstupujúcich srdcovo-plúcny bypas s liečbou aprotinínom sa odporúča na zachovanie dostatočnej antikoagulácie jedna z nasledujúcich metód:

1) Aktivovaný čas zrážania (ACT)

ACT nie je štandardizovaným testom koagulácie a rôzne formulácie skúšobnej vzorky sú ovplyvnené odlišne prítomnosťou aprotinínu. Tento test ďalej ovplyvňujú variabilné účinky zriedenia a teplota počas srdcovo-plúcneho bypasu. Pozorovalo sa, že aprotinín nezvyšuje ACT na báze kaolínu v rovnakom rozsahu ako ACT na báze kremeliny (celit). Aj keď sa protokoly líšia, v prítomnosti aprotinínu sa odporúča minimálny celitový ACT s hodnotou 750 sekúnd alebo kaolínový ACT s hodnotou 480 sekúnd, nezávisle od účinkov hemodilúcie a hypotermie. Ohľadom interpretácie analýzy v prítomnosti aprotinínu sa poraďte s výrobcom testu ACT.

2) Fixné dávkovanie heparínu

Štandardná počiatočná dávka heparínu, podaná pred kanyláciou srdca, plus množstvo heparínu pridané do plniaceho objemu srdcovo-plúcneho bypasového okruhu, má dosahovať spolu najmenej 350 IU/kg. Ďalší heparín sa má podávať v režime fixných dávok na základe hmotnosti pacienta a trvania srdcovo-plúcneho bypasu.

3) Určenie hladín heparínu

Na meranie hladín heparínu možno použiť protamínovú titráciu, metódu, ktorá nie je ovplyvnená aprotinínom. Pred podaním aprotinínu sa má vykonať testovanie odpovede na dávku heparínu vyhodnocované pomocou protamínovej titrácie, aby sa zistila počiatočná dávka heparínu. Ďalší heparín sa má podávať na základe hladín heparínu zmeraných pomocou protamínovej titrácie. Hladiny heparínu počas bypasu nemajú poklesnúť pod 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) alebo pod hladinu indikovanú testovaním odpovede na dávku heparínu vykonaným pred podaním aprotinínu.

U pacientov liečených aprotinínom má byť neutralizácia heparínu protamínom po ukončení srdcovo-plúcneho bypasu buď založená na fixnom pomere k množstvu podaného heparínu, alebo riadená metódou protamínovej titrácie.

Dôležité: aprotinín nie je látka nahrádzajúca heparín.

Konzervácia štetu

Krv odobraná z centrálného infúzneho výstupu pre aprotinínu sa nemá používať na konzerváciu štetu.

Opätovná expozícia aprotinínu

Podanie aprotinínu, najmä pacientom, ktorí dostali v minulosti aprotinín (vrátane fibrínových tesniacich prostriedkov obsahujúcich aprotinín), vyžaduje dôkladné vyhodnotenie rizík a prínosov, pretože sa môže vyskytnúť alergická reakcia (pozri časti 4.3 a 4.8). Aj keď väčšina prípadov anafylaxie sa vyskytuje pri opätovnej expozícii počas prvých 12 mesiacov, existujú aj hlásenia jednotlivých prípadov anafylaxie vyskytujúcich sa pri opätovnej expozícii po viac než 12 mesiacoch.

Počas liečby aprotinínom majú byť ľahko dostupné štandardné pohotovostné liečebné prostriedky na zvládnutie alergických/anafylaktických a alergických reakcií.

Vyhodnotenie potenciálu alergických reakcií

Všetci pacienti liečení aprotinínom majú najprv dostať testovaciu dávku na vyhodnotenie potenciálu alergických reakcií (pozri časť 4.2). Testovacia dávka aprotinínu má byť podávaná iba vtedy, ak sú k dispozícii na mieste zariadenia a prostriedky pre akútne anafylaktické reakcie.

Renálna dysfunkcia

Výsledky z nedávnych pozorovacích štúdií naznačujú, že aprotinín môže spustiť renálnu dysfunkciu, najmä u pacientov s predtým existujúcou renálnou dysfunkciou. Analýza všetkých zhromaždených placebo kontrolovaných štúdií u pacientov podstupujúcich štep bypasu koronárnej tepny (CABG) zistila u pacientov liečených aprotinínom zvýšenie hodnôt sérového kreatinínu o $>0,5$ mg/dl nad základnú hodnotu pred začatím liečby (pozri časť 5.1). Pred podaním aprotinínu pacientom s predtým existujúcou zhoršenou funkciou obličiek alebo pacientom s rizikovými faktormi (ako je napríklad súbežná liečba aminoglykozidmi) sa preto odporúča dôkladné zváženie vyváženia rizík a prínosov.

Zvýšená miera zlyhania obličiek a úmrtnosti v porovnaní s vekovo prispôbenými historickými komparátormi bola hlásená u pacientov liečených aprotinínom podstupujúcich srdcovo-plúcny bypas s hlbokou hypotermickou zástavou krvného obehu počas operácie hrudnej aorty. Aprotinín sa má preto používať za takýchto okolností mimoriadne opatrne. Musí sa zaručiť dostatočná antikoagulácia pomocou heparínu (pozri tiež vyššie).

Úmrtnosť

Informácie o úmrtnosti z randomizovaných klinických štúdií sú uvedené v časti 5.1.

V niektorých nerandomizovaných pozorovacích štúdiách (napríklad Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008) bola hlásená súvislosť medzi používaním aprotinínu a zvýšenou úmrtnosťou, zatiaľ čo iné nerandomizované štúdie nehlásili takúto súvislosť (napríklad Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). V týchto štúdiách sa aprotinín zvyčajne podával pacientom, ktorí mali pred chirurgickým zákrokom viac rizikových faktorov pre zvýšenú úmrtnosť než pacienti v iných liečebných skupinách.

Väčšina z týchto štúdií dostatočne nezohľadnila tieto rozdiely v rizikových faktoroch pred začatím liečby a vplyv týchto rizikových faktorov na výsledky nie je známy. Preto je interpretácia výsledkov z týchto pozorovacích štúdií obmedzená a súvislosť medzi používaním aprotinínu a zvýšenou úmrtnosťou nemožno stanoviť ani vyvrátiť. Preto sa má aprotinín používať iba tak, ako to bolo schválené, pri izolovanej operácii CABG, po dôkladnom zvážení potenciálnych rizík a prínosov.

Publikácia od Fergussona a kol. z roku 2008 analyzovala údaje z randomizovanej kontrolovanej štúdie s názvom Konzervácia krvi použitím antifibrinolytík v randomizovanej štúdii (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*, BART) a hlásila vyššiu mieru úmrtnosti u pacientov liečených aprotinínom v porovnaní s pacientmi liečenými kyselinou tranexamickou alebo kyselinou aminokaprónovou. Avšak štúdia BART nemala dostatočný počet účastníkov na dosiahnutie sekundárneho cieľa úmrtnosti spôsobenej ľubovoľnou príčinou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Aprotinín má inhibičný účinok na činnosť trombolytických látok, ako sú napríklad streptokináza, urokináza, altepláza (r-tPA), ktorý je závislý od dávky.

Porucha funkcie obličiek by mohla byť zapríčinená aprotinínom, najmä u pacientov s už existujúcou poruchou funkcie obličiek. Aminoglykozidy sú rizikovým faktorom pre závažnú poruchu funkcie obličiek.

4.6 Fertilita, gravidita a dojčenie

Gravidita

Neuskutočnili sa žiadne adekvátne a riadne kontrolované štúdie u gravidných žien. Štúdie na zvieratách neposkytli žiadny dôkaz teratogénnych ani iných embryotoxických účinkov aprotinínu.

Aprotinín sa má používať počas gravidity, len ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko. V prípade závažných nežiaducich liekových reakcií (ako je napríklad anafylaktická reakcia, zástava srdca a podobne) a pri ich následnej terapeutickej liečbe sa musí pri vyhodnotení rizík a prínosov zohľadniť možnosť poškodenia plodu.

Dojčenie

Nie je známe, či sa aprotinín vylučuje do ľudského mlieka. Keďže však aprotinín nie je po perorálnom podaní biologicky dostupný, akýkoľvek liek obsiahnutý v mlieku by nemal mať systémový účinok na dojčené dieťa.

Fertilita

Neuskutočnili sa žiadne adekvátne a riadne kontrolované štúdie zamerané na plodnosť u mužov alebo žien.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Netýka sa.

4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Bezpečnosť aprotinínu sa hodnotila u viac než 45-tich fázach II a III v štúdiách, vrátane viac ako 3800 pacientov vystavených účinkom aprotinínu. Celkovo, asi 11% pacientov liečených aprotinínom malo nežiaduce reakcie. Najzávažnejším nežiaducim účinkom bol infarkt myokardu. Tieto nežiaduce účinky by mali byť interpretované v rámci operačného prostredia.

Prehľadný súhrn nežiaducich reakcií

Nežiaduce liekové reakcie (ADR) na základe všetkých placebom kontrolovaných klinických štúdií s aprotinínom zoradené podľa kategórií frekvencie výskytu CIOMS III (aprotinín n=3817 a placebo n=2682; stav: apríl 2005) sú uvedené nižšie:

Frekvencie sú definované ako:

Časté: $\geq 1/100$ až $<1/10$

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

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

Veľmi zriedkavé $< 1/10\,000$

Neznáme: z dostupných údajov

Štandard MedDRA Trieda orgánových systémov	Časté $\geq 1/100$ až $<1/10$	Menej časté $\geq 1/1\,000$ až $<1/100$	Zriedkavé $\geq 1/10\,000$ až $<1/1\,000$	Veľmi zriedkavé $<1/10\,000$
Poruchy imunitného systému			alergická reakcia, anafylaktická/anafyla ktoidná reakcia	anafylaktický šok (potenciálne ohrozujúci život)
Poruchy krvi a lymfatického systému				roztrúsená intravaskulárna koagulácia, koagulopatia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		ischémia myokardu, koronárna oklúzia/trombóza, infarkt myokardu, perikardiálna efúzia		
Poruchy ciev		trombóza	arteriálna trombóza (a jej špecifické organové prejavy, ktoré by sa mohli vyskytnúť v životne dôležitých orgánoch, ako sú napríklad obličky, pľúca alebo mozog)	pľúcna embólia
Poruchy obličiek a močových ciest		oligúria, akútne zlyhanie funkcie obličiek, tubulárna nekróza obličiek		
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania				reakcie v mieste podania injekcie a infúzie, (trombo-)flebitída v mieste infúzie

- Nežiaduce reakcie odvodené z postmarketingových hlásení sú vyznačené **tučnou kurzívou**

Popis vybraných nežiaducich účinkov

Alergické/anafylaktické reakcie sú u pacientov bez predchádzajúcej expozície aprotinínu zriedkavé. V prípade opätovnej expozície môže výskyt alergických/anafylaktických reakcií dosiahnuť úroveň päť percent. Retrospektívna revízia ukázala, že výskyt alergickej/anafylaktickej reakcie po opätovnej expozícii je zvýšený, ak k opätovnej expozícii dôjde do 6 mesiacov od počiatočného podania (5,0 % v prípade opätovnej expozície do 6 mesiacov a 0,9 % v prípade opätovnej expozície po viac než 6 mesiacoch). Retrospektívna revízia naznačuje, že výskyt závažných anafylaktických reakcií na aprotinín sa môže ďalej zvyšovať, ak sú pacienti opätovne exponovaní viac než dvakrát do 6 mesiacov. Aj keď druhá expozícia aprotinínu bola zvládnutá bez symptómov, následné podanie môže spôsobiť závažné alergické reakcie alebo anafylaktický šok, čo vo veľmi zriedkavých prípadoch môže končiť smrťou.

Symptómy alergických/anafylaktických reakcií môžu zahŕňať:

Respiračný systém: astma (bronchospazmus)
Kardiovaskulárny systém: hypotenzia
Koža a adnexy: pruritus, vyrážka, urtikária
Tráviaci systém: nevoľnosť

Ak sa vyskytnú počas injekcie alebo infúzie alergické reakcie, podávanie sa má okamžite zastaviť. Môže sa vyžadovať štandardná núdzová liečba, t. j. adrenalín/epinefrín, objemová substitúcia a kortikosteroidy.

Kardiovaskulárny systém

V zhromaždenej analýze všetkých placebom kontrolovaných klinických štúdií bol výskyt infarktu myokardu (IM) hlásený skúšajúcimi lekármi u pacientov liečených aprotinínom na úrovni 5,8 % v porovnaní s hodnotou 4,8 % u pacientov liečených placebom, s rozdielom 0,98 % medzi skupinami (aprotinín n=3817 a placebo n=2682; stav: apríl 2005).

V niektorých štúdiách sa pozoroval trend zvýšeného výskytu IM v súvislosti s aprotinínom, zatiaľ čo iné štúdie vykazovali nižší výskyt v porovnaní s placebom.

Úmrtnosť

Pre informácie o riziku úmrtnosti súvisiacej s používaním aprotinínu pozri časť 4.4.

4.9 Predávkovanie

Neexistuje žiadna špecifická protilátka.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antifibrinolytiká, inhibítory proteínázy, ATC kód: B02AB01

Aprotinín je širokospektrálny inhibitor proteázy, ktorý má antifibrinolytické vlastnosti. Tvorbou reverzibilných stochiometrických enzýmovo-inhibitorových komplexov účinkuje aprotinín ako inhibitor ľudského trypsínu, plazmínu, plazmatického kalikreínu a tkanivového kalikreínu, čím inhibuje fibrinolýzu. Tiež inhibuje aktiváciu koagulácie v kontaktnej fáze, čo iniciuje koaguláciu aj podporuje fibrinolýzu.

Údaje z globálnej skupiny placebom kontrolovaných štúdií vykonávaných u pacientov podstupujúcich chirurgický štep bypasu koronárneho tepny (CABG) ukázali, že výskyt zvýšenia sérového kreatinínu o >0,5 mg/dl nad úroveň pred liečbou bol štatisticky vyšší a dosahoval úroveň 9,0 % (185/2047) v skupine s úplnou dávkou aprotinínu v porovnaní s úrovňou 6,6 % (129/1957) v skupine s placebom, s mierou pravdepodobnosti 1,41 (1,12 – 1,79). Vo väčšine prípadov nebola pooperačná dysfunkcia obličiek závažná a bola zvrätaná. Výskyt zvýšenia sérového kreatinínu o >2,0 mg/dl nad základnú hodnotu bol podobný (1,1 % verzus 0,8 %) v skupine s úplnou dávkou aprotinínu aj v skupine s placebom, s mierou pravdepodobnosti 1,16 (0,73 – 1,85) (pozri časť 4.4).

Úmrtnosť, zaznamenaná v nemocniciach, v randomizovaných klinických skúšaníach je zosumarizovaná v tabuľke nižšie:

Nemocničná úmrtnosť v randomizovaných klinických štúdiách spoločnosti Bayer (populácia: všetci globálni pacienti s CABG spĺňajúci bezpečnostné podmienky)					
Populácia	Aprotinín s úplnou dávkou		Placebo		Miera pravdepodobnosti (95 % IS)
	n / N	%	n / N	%	
Všetky CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primárne CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Opakované CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Po intravenóznei injekcii dochádza k rýchlej distribúcii aprotinínu do celého mimobunkového priestoru, čo vedie na začiatku k poklesu plazmatickej koncentrácie aprotinínu s polčasom 0,3 – 0,7 hodiny.

V neskorších časových bodoch (t. j. viac než 5 hodín po dávke) nastupuje terminálna eliminačná fáza s polčasom približne 5 – 10 hodín.

Placenta pravdepodobne nie je úplne nepriepustná pre aprotinín, avšak priepustnosť sa zdá byť veľmi pomalá.

Metabolizmus, eliminácia a vylučovanie

Molekula aprotinínu sa metabolizuje na kratšie peptidy alebo aminokyseliny prostredníctvom lyzozómovej aktivity v obličkách. U mužov vylučovanie aktívneho aprotinínu v moči predstavuje menej než 5 % z dávky. Po podaní injekcií ¹³¹I-aprotinínu zdravým dobrovoľníkom došlo do 48 hodín k vylúčeniu 25 – 40 % označenej látky vo forme metabolitov v moči. Tieto metabolity nevykazovali inhibičnú aktivitu na enzýmy.

Nie sú k dispozícii žiadne farmakokinetické štúdie u pacientov s terminálnou renálnou insuficienciou. Štúdie u pacientov s poškodením obličiek neodhalili žiadne klinicky významné farmakokinetické zmeny ani zrejme vedľajšie účinky. Špeciálna úprava dávky nie je opodstatnená.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

U potkanov, morčiat, zajacov a psov spôsobovali vysoké dávky (>150 000 KIU/kg) podané rýchlou injekciou zníženie krvného tlaku s rôznou magnitúdou, ktoré rýchlo ustúpilo.

Reprodukčná toxicita

V štúdiách intravenózneho podávania u potkanov nespôsobili denné dávky do 80 000 KIU/kg žiadnu materskú toxicitu, embryotoxicitu ani fetotoxicitu. Denné dávky do 100 000 KIU/kg neovplyvňovali rast a rozvoj mláďat a dávky 200 000 KIU/kg/deň neboli teratogénne. V štúdiách intravenózneho podávania u zajacov nevyvolali denné dávky do 100 000 KIU/kg žiadny dôkaz materskej toxicity, embryotoxicity, fetotoxicity ani teratogenosti.

Mutagénny potenciál

Aprotinín vykazoval negatívnu mutagénnu odpoveď na Salmonellu/mikrozóm a systém poškodenia DNA *B. subtilis*.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný, voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

V princípe treba aprotinín považovať za inkompatibilný s inými liekmi. Podaniu aprotinínu v zmiešaných infúziách je nutné zabrániť.

Avšak tento liek je kompatibilný s 20 % roztokom glukózy, roztokom hydroxyetylového škrobu a Ringerovým laktátovým roztokom.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenené infúzne fľaše

Injekčné liekovky obsahujúce 500 000 KIU/50 ml

Injekčné liekovky obsahujúce 1 000 000 KIU/100 ml

Injekčné liekovky obsahujúce 2 000 000 KIU/200 ml

<[Má byť vyplnené národne]>

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Lieky na parenterálne použitie treba pred podaním vizuálne skontrolovať, či neobsahujú pevné častice a nie je zmenené sfarbenie. Žiadne zvyšky roztoku sa nemajú uchovávať na neskoršie použitie.

Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku treba vrátiť do lekárne.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pozri Prílohu I

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Pozri Prílohu I

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

Dátum posledného predĺženia:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PÍSNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽOV

Písomná informácia pre pacientov

Trasylol infúzny roztok

Pozri Prílohu I

Aprotinín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako dostanete tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, spýtajte sa lekára/chirurga, ktorý vám podáva Trasylol.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

V tejto písomnej informácii pre používateľov sa dozviete:

1. Čo je Trasylol a na čo sa používa
2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako vám podajú Trasylol
3. Ako používať Trasylol
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Trasylol
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Trasylol a na čo sa používa

Trasylol patrí do skupiny liekov nazývaných antifibrinolytiká, t. j. liekov zabraňujúcich strate krvi.

Trasylol môže pomôcť znížiť množstvo stratenej krvi počas operácie srdca a po nej. Používa sa aj na zníženie potreby transfúzie krvi počas operácie srdca a po nej. Váš lekár/chirurg rozhodol, že liečba Trasylolom by bola pre vás prínosná, pretože máte zvýšené riziko buď veľkej straty krvi, alebo potreby transfúzie krvi, keďže budete podstupovať bypasovú operáciu srdca použitím obehu mimo vášho tela (prístroj pre mimotelový obeh).

Váš lekár vám podá aprotinín po dôkladnom zvážení prínosov a rizík a dostupnosti inej liečby.

2. Čo potrebuje vedieť skôr, ako vám podajú Trasylol

Nepoužívajte Trasylol

Trasylol vám nesmú podať

- ak ste **alergický na aprotinín** alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak je k dispozícii **pozitívny test na IgG protilátky špecifické pre aprotinín** vykazujúci zvýšené riziko alergickej reakcie na Trasylol.
- ak nie je možné vykonať pred liečbou žiadny test na IgG protilátky špecifické pre aprotinín a bol vám podaný alebo máte podozrenie, že vám bol podaný Trasylol počas posledných 12 mesiacov.

Upozornenia a opatrenia

Obráťte sa na svojho lekára predtým, než vám podajú Trasylol.

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa vás týkajú akékoľvek z týchto podmienok, aby ste mu pomohli rozhodnúť sa, či je Trasylol pre vás vhodný ak:

- **vaše obličky nepracujú tak, ako by mali.** Ak máte problémy s obličkami, Trasylol sa má používať, iba ak si váš lekár/chirurg myslí, že to bude mať pre vás prínos.
- **ste dostali alebo máte podozrenie, že vám bol podaný Trasylol (aprotinín alebo fibrínové tesniace prostriedky obsahujúce aprotinín) počas ostatných 12 mesiacov.**

Ak sa vás týkajú akékoľvek z týchto podmienok, váš lekár rozhodne, či je Trasylol pre vás vhodný.

Trasylol sa bude podávať iba vtedy, ak váš lekár vykoná **predtým krvné testy** na kontrolu, či ste vhodným príjemcom (napríklad príslušný test na IgG protilátky špecifické pre aprotinín), inak môžu byť pre vás lepšou voľbou iné lieky.

Budú vám dôkladne monitorovať akékoľvek alergické reakcie na tento liek a váš lekár/chirurg bude liečiť akékoľvek symptómy, ktoré sa u vás môžu vyskytnúť. Počas liečby Trasylolom má byť ľahko dostupná štandardná núdzová liečba závažných alergických reakcií.

Deti a dospelí

Bezpečnosť a účinnosť Trasylolu u detí do 18 rokov sa nestanovila.

Iné lieky a Trasylol

Ak používate alebo ste v poslednom čase používali, resp. budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi.

Osobitne musíte informovať svojho lekára v prípade, že užívate:

- lieky používané na rozpustenie krvných zrazenín, ako napríklad streptokinázu, urokinázu, alteplázu (r-tPA),
- aminoglykozidy (antibiotiká, lieky používané na liečbu infekcií).

Odporúča sa, aby váš lekár/chirurg okrem Trasylolu podával pred operáciou a počas nej aj heparín (liek, ktorý sa používa na zabránenie vzniku krvných zrazenín). Váš lekár bude vyhodnocovať hladiny heparínu na základe výsledkov testov z vašej krvi.

Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako dostanete tento liek. Ak ste tehotná alebo dojčíte, Trasylol sa má používať, iba ak si váš lekár/chirurg myslí, že to bude mať pre vás prínos. Váš lekár s vami potom prediskutuje riziká a prínosy používania tohto lieku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Netýka sa.

3. Ako používať Trasylol

Pre dospelých pacientov sa odporúča nasledujúci režim dávkovania:

Pred začatím operácie dostanete malé množstvo Trasylolu (1 ml) na otestovanie, či nie ste alergický na tento liek. 15 minút pred testovacou dávkou Trasylolu možno podať lieky používané na zabránenie príznakom alergie (H₁-antagonista a H₂-antagonista).

Ak nie sú žiadne príznaky alergie, dostanete 100 – 200 ml Trasylolu počas 20 až 30 minút a následne 25 – 50 ml za hodinu (max. 5 – 10 ml/minútu) až do skončenia operácie.

Vo všeobecnosti platí, že naraz nedostanete nikdy viac než 700 ml Trasylolu.

Neexistuje žiadne špeciálne odporúčanie dávkovania pre starších pacientov alebo pacientov s nedostatočnou funkciou obličiek.

Trasylol sa vám bude zvyčajne podávať v polohe ležmo pomalou injekciou alebo infúziou (prostredníctvom infúzneho stojana) cez katéter do väčšej žily vo vašom tele.

Ak dostanete viac Trasylolu, ako máte

Nie je k dispozícii žiadna špecifická látka pôsobiaca proti účinkom Trasylolu.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Aj keď u pacientov dostávajúcich Trasylol po prvý raz sú alergické reakcie zriedkavé, pacienti, ktorým sa podáva Trasylol viac než raz, môžu mať zvýšené riziko alergickej reakcie. Príznaky alergickej reakcie môžu byť nasledovné:

- problémy s dýchaním,
- znížený krvný tlak,
- svrbenie, vyrážka a žihľavka,
- nevoľnosť.

Ak sa u vás vyskytnú počas podávania Trasylolu akékoľvek z týchto alergických reakcií, váš lekár/chirurg zastaví liečbu týmto liekom.

Ďalšie vedľajšie účinky:

Menej časté: môžu ovplyvniť najviac 1 zo 100 pacientov

- bolesť v hrudi (*ischémia myokardu, koronárna oklúzia/trombóza*), infarkt (*infarkt myokardu*)
- únik srdcovej tekutiny do okolitej telesnej dutiny (*perikardiálna efúzia*)
- krvná zrazenina (*trombóza*)
- ochorenie obličiek (*akútne zlyhanie činnosti obličiek, tubulárna nekróza obličiek*)
- vylučovanie menšieho množstva moču než obvykle

Zriedkavé: môžu ovplyvniť najviac 1 z 1 000 pacientov

- krvná zrazenina v krvných cievach (*tepnách*)
- závažná alergická reakcia (*anafylaktická/anafylaktoidná reakcia*)

Veľmi zriedkavé: môžu ovplyvniť najviac 1 z 10 000 pacientov

- opuch v mieste alebo okolo miesta injekčného podania cez pokožku (reakcie v mieste injekcie a infúzie, (*trombo-)*flebitída)
- krvná zrazenina v pľúcach (*pľúcna embólia*)
- závažná porucha zrážania krvi, ktorá má za následok poškodenie tkaniva a krvácanie (*roztrúsená intravaskulárna koagulácia*)
- neschopnosť normálneho zrážania alebo normálnej koagulácie krvi (*koagulopatia*)
- závažný alergický šok (*anafylaktický šok*), ktorý potenciálne ohrozuje život

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii pre používateľov.

5. Ako uchovávať Trasylol

Uchovávať pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Trasylol obsahuje

- Liečivo je aprotinín.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný a voda na injekciu.

<[Má byť vyplnené národne]>

Ako vyzerá Trasylol a obsah balenia

Trasylol je číry, bezfarebný infúzny roztok dodávaný v sklenených fľašiach. Obsah balenia:

Jedna sklenená fľaša obsahujúca 50 ml s 500 000 jednotkami inhibítora kalikreínu (približne 70 mg aprotinínu)

Jedna sklenená fľaša obsahujúca 100 ml s 1 000 000 jednotiek inhibítora kalikreínu (približne 140 mg aprotinínu)

Jedna sklenená fľaša obsahujúca 200 ml s 2 000 000 jednotiek inhibítora kalikreínu (približne 280 mg aprotinínu)

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Pozri Prílohu I

Táto písomná informácia pre používateľov bola naposledy aktualizovaná v