

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRASYLOL; 277,8 j. Ph. Eur. (500 000 KIU); roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda butelka 50 ml zawiera stężony roztwór aprotyniny (*Aprotininum*) o aktywności 277,8 j. Ph. Eur. (około 70 mg aprotyniny), co odpowiada 500 000 KIU (jednostek inaktywacji kalikreiny), w sterylnym, izotonicznym roztworze chlorku sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Klarowny i bezbarwny roztwór do infuzji

### 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

Przed podaniem aprotyniny można rozważyć wykonanie testu wykrywającego specyficzne dla aprotyniny przeciwciała IgG, jeśli jest on dostępny (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<sub>1</sub> i H<sub>2</sub>. 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 mieszaniem 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 aprotyny wynoszącej 7 milionów KIU.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności aprotyny 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

Aprotynę 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.

Aprotynę 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 aprotyny przeciwciał IgG są narażeni na większe ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych podczas leczenia aprotyną. W związku z tym przeciwwskazane jest podawanie aprotyny u tych pacjentów.

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

#### Laboratoryjne monitorowanie antykoagulacji podczas stosowania krążenia pozaustrojowego

Aprotyna nie jest substancją umożliwiającą zmniejszenie dawki heparyny, więc podczas terapii aprotyną istotne jest utrzymanie odpowiedniej antykoagulacji z użyciem heparyny.

Czas częściowej tromboplastyny (PTT, ang. *Partial Thromboplastin Time*) i czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (APTT, ang. *Activated Partial Thromboplastin Time*) są podobne i stają się nieoznaczalne po podaniu dużych dawek heparyny. Dlatego, nie należy wykorzystywać APTT i PTT do monitorowania leczenia przeciwzakrzepowego heparyną u pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego.

U poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego pacjentów, którym podawana jest aprotyna, zaleca się jedną z trzech metod w celu utrzymania

odpowiedniej antykoagulacji:

1. Leczenie heparyną i protaminą należy ustalić indywidualnie dla każdego pacjenta, w celu ograniczenia pooperacyjnych zaburzeń krzepnięcia i powikłań krwotocznych podczas zabiegów kardiochirurgicznych z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego (CPB, ang. *Cardiopulmonary bypass*). Indywidualizowane leczenie heparyną ustaloną dawką lub ustalanie dawki opiera się na użyciu programu komputerowego do ustalenia dawkowania heparyny, pomiarach aktywności anty-Xa lub pomiarach stężenia heparyny we krwi, a także na podstawie czasu krzepnięcia po aktywacji (ACT, ang. *Activated Clotting Time*). Aprotynina nie wpływa na wyniki pomiaru aktywności anty-Xa i stężenia heparyny we krwi i należy je przeprowadzać zgodnie z zaleceniami producenta testów.
2. W razie braku indywidualnych narzędzi do ustalenia dawkowania heparyny zaleca się regularne oznaczanie ACT w oparciu o protokoły właściwe dla danej instytucji i odpowiednie ustalenie dawek heparyny. Wymagany, docelowy ACT zależy od rodzaju zastosowanego aktywatora i użytego sprzętu. U pacjentów leczonych aprotyniną przewiduje się wydłużenie ACT z zastosowaniem kaolinu i kelitu jako aktywatorów w czasie zabiegu i w ciągu kilku godzin po zabiegu. W celu utrzymania odpowiedniej antykoagulacji, zaleca się, aby u pacjentów u których stosowane jest krążenie pozaustrojowe podczas podawania aprotyniny, minimalny ACT kelitowy wynosił 750 sekund, a ACT kaolinowy 480 sekund, niezależnie od wpływu rozcieńczenia krwi i hipotermii. Badania ACT z użyciem mieszaniny aktywatorów należy wykonywać zgodnie z zaleceniami producenta testu.

#### Postępowanie z protaminą

Ponieważ aprotynina nie wpływa na wyniki testu miareczkowania protaminy, u pacjentów, którym podawana jest aprotynina, neutralizację heparyny przez protaminę przeprowadzaną po zakończeniu stosowania krążenia pozaustrojowego należy wykonać zgodnie z zaleceniami producenta testu.

#### Konserwacja przeszczepu

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

#### Ponowna ekspozycja na aprotyninę

Podawanie aprotyniny, zwłaszcza pacjentom, którzy w przeszłości otrzymali aprotyninę (w tym kleje tkankowe zawierające aprotyninę), 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 aprotyniny należy zapewnić dostęp do terapii ratunkowej na wypadek wystąpienia u pacjenta reakcji alergicznych/ anafilaktycznych.

#### Ocena możliwości wystąpienia reakcji alergicznych

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

#### Zaburzenia czynności nerek

Wyniki wcześniej opublikowanych badań obserwacyjnych wskazują, że aprotynina 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 początkowej u pacjentów, u których zastosowano aprotyninę (patrz punkt 5.1).

Donoszono o zwiększonej śmiertelności oraz zwiększonym ryzyku niewydolności nerek (w porównaniu z danymi kontrolnymi uzyskanymi wcześniej u osób w podobnym wieku) u pacjentów, którym podano aprotyninę w trakcie operacji piersiowego odcinka aorty, u których zastosowano całkowite zatrzymanie krążenia w warunkach głębokiej hipotermii.

Dlatego, u pacjentów ze stwierdzonymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub z czynnikami ryzyka (takimi, jak jednoczesne leczenie aminoglikozydami) zaleca się przed podaniem aprotyny dokładne rozważenie korzyści względem ryzyka.

### *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, Olenchock 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. z 2008 r. przeanalizowano dane z randomizowanego kontrolowanego badania, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART) i donoszono o zwiększonym współczynniku śmiertelności u pacjentów przyjmujących aprotynę 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). Szczególną uwagę należy zwrócić na krzepnięcie u pacjentów otrzymujących substancje czynne o działaniu trombolitycznym, o których wiadomo, że działają poprzez podobne punkty docelowe jak aprotynina.

Zaburzenia czynności nerek mogą być wywołane przez aprotynę, zwłaszcza u pacjentów z uprzednimi zaburzeniami czynności nerek. Leki o silnym działaniu nefrotoksycznym (takie, jak aminoglikozydy i inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron) stanowią czynnik ryzyka zaburzeń czynności nerek. Należy zwrócić szczególną uwagę na ochronę nerek u pacjentów przyjmujących zarówno aprotynę, jak i inne leki, które mogą powodować zaburzenie 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 aprotyny.

Aprotynę 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 jakiegokolwiek 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 45 badaniach fazy II i III, obejmujących ponad 3 800 pacjentów z narażonych na działanie aprotyniny. Łącznie u około 11% pacjentów leczonych aprotyniną wystąpiły działania niepożądane. Najczęstszym działaniem niepożądanym był zawał mięśnia sercowego. Bezpieczeństwo stosowania aprotyniny monitorowano w badaniu NAPaR od lutego 2016 r. do listopada 2020 r. Częstość występowania działań niepożądanych u 6682 pacjentów uczestniczących w badaniu wynosiła 1,1%. Działania niepożądane należy interpretować w ramach zabiegu chirurgicznego.

##### *Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych*

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

| <b>Klasyfikacja układów i narządów MedDRA</b>      | <b>Często<br/>≥1/100 do<br/>≤1/10</b> | <b>Niezbyt często<br/>≥1/1 000 do &lt;1/100</b>                                                                            | <b>Rzadko<br/>≥1/10 000 do<br/>≤1/1 000</b>                                                                    | <b>Bardzo rzadko<br/>≤1/10 000</b>                      |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>          |                                       | Reakcja alergiczna<br>Reakcja anafilaktyczna<br>(rzekomoanafilaktyczna)                                                    |                                                                                                                | Wstrząs anafilaktyczny<br>(mogący zagrażać życiu)       |
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>          |                                       |                                                                                                                            |                                                                                                                | Rozsiane wykrzepianie<br>śródnaczyniowe<br>Koagulopatia |
| <b>Zaburzenia serca</b>                            |                                       | Niedokrwienie mięśnia sercowego<br>Zamknięcie (zakrzep) tętnicy wieńcowej<br>Zawał mięśnia sercowego<br>Wysięk osierdziowy |                                                                                                                |                                                         |
| <b>Zaburzenia naczyniowe</b>                       |                                       | Zakrzepica<br>Udar mózgu z powodu zatorowości                                                                              | Zakrzepica tętnic (oraz jej objawy dotyczące narządów, takich jak nerki, płuca, mózg)<br>Zator tętnicy płucnej |                                                         |
| <b>Zaburzenia czynności nerek i dróg moczowych</b> |                                       | Oliguria<br>Ostre uszkodzenie nerek<br>Martwica kanalików nerkowych                                                        |                                                                                                                |                                                         |

|                                                    |                                         |  |  |                                                                                               |
|----------------------------------------------------|-----------------------------------------|--|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b> |                                         |  |  | Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i wlewu (Zakrzepowe) zapalenie żyły w miejscu podania infuzji |
| <b>Badania diagnostyczne</b>                       | Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi |  |  |                                                                                               |

- 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 badaczy 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.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

Al. Jerozolimskie 181 C, 02-222 Warszawa

Tel.: +48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>  
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### 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 stochiometryczne 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)     |

Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) to wieloośrodkowe, nieinterwencyjne porejestacyjne badanie z czynnym nadzorem, którego celem była m.in. ocena częstości występowania zdarzeń dotyczących bezpieczeństwa stosowania aprotyniny. Aprotyninę podawano w podgrupie 1384 pacjentów, poddawanych izolowanemu CABG (iCABG). Śmiertelność szpitalna wynosiła 1,3% (95% CI: 0,73%, 1,96%). Częstość występowania zawału mięśnia sercowego i zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (TEE, ang. *Thromboembolic Events*) wynosiła odpowiednio 0,9% (95% CI: 0,39%, 1,39%) i 2,5% (95% CI: 1,63%, 3,28%).

Obserwowano zaburzenie czynności nerek (pooperacyjne zwiększenie stężenia kreatyniny  $> 0,5$  mg/dl) i niewydolność nerek (pooperacyjne zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy  $> 2,0$  mg/dl), występujące odpowiednio z częstością 2,7% (95% CI: 1,82%, 3,55%) i 0,15 % (95% CI: 0,02%, 0,54%). W ciągu 24 godzin po zabiegu 1,3% pacjentów (95% CI: 0,73%, 1,96%) poddano ponownej ocenie w celu wykrycia

krwawienia. W porównaniu z historycznymi danymi kontrolnymi z piśmiennictwa, wyniki uzyskane w badaniu NAPA-R były zasadniczo zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa stosowania aprotyny w zatwierdzonym wskazaniu.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu dożylnym aprotyna 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 aprotyny, jednak przenikanie zachodzi bardzo powoli.

### *Metabolizm, eliminacja i wydalanie*

Cząsteczka aprotyny jest metabolizowana do krótszych peptydów lub aminokwasów z udziałem enzymów lizosomalnych w nerkach. U ludzi mniej niż 5% dawki aprotyny jest wydalone z moczem w postaci czynnej. Po podaniu <sup>131</sup>I-aprotyny 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 aprotyny 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 aprotyny 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 aprotyny 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*

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

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Trasylol należy uznawać za substancję wchodzącą w interakcje z innymi lekami. Dlatego też należy unikać podawania aprotyny w postaci infuzji z innymi lekami.

Jednakże aprotynę można podawać z 20% roztworem glukozy, roztworem hydroksyetylowanej skrobi



(HES) oraz płynem Ringera z mleczanami do 6 godzin po wymieszaniu.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelka ze szkła bezbarwnego, zawierająca 50 ml roztworu, zamykana silikonizowanym korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym zabezpieczeniem i nakładką z tworzywa typu flip-off, w tekturowym pudełku.

### **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**

Nordic Group B.V.  
Siriusdreef 41  
2132 WT Hoofddorp  
Holandia

## **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

10965

## **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

30.04.2004, 27.12.2005, 08.12.2008

## **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**