

Anexo III

Texto proposto para o Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO
E FOLHETO INFORMATIVO**

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

<Medicamentos contendo Aprotinina>
[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

[A ser completado nacionalmente]

3. FORMA FARMACÊUTICA

[A ser completado nacionalmente]

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A aprotinina está indicada, em utilização profilática, na redução de perdas sanguíneas e de transfusões de sangue em doentes adultos que estão em alto risco de perdas sanguíneas importantes submetidos a *bypass* cardiopulmonar isolado no decurso de cirurgia por enxerto (isto é, cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto que não está associada a outra cirurgia cardiovascular).

A aprotinina deve ser utilizada apenas após cuidadosa avaliação dos benefícios e riscos e tendo em consideração a existência de tratamentos alternativos. (ver secção 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Pode ser considerado um teste adequado de anticorpo IgG específico para aprotinina antes da administração de aprotinina (ver secção 4.3).

Adulto:

Devido ao risco de reações alérgicas/anafiláticas deverá administrar-se a todos os doentes uma dose teste de 1 ml (10.000 UIC), pelo menos 10 minutos antes da dose restante. Após administração sem problemas da dose teste de 1 ml poderá prosseguir-se com a administração da dose terapêutica. Pode proceder-se à administração de um antagonista H₁ ou de um antagonista H₂, 15 minutos antes da administração da dose teste de aprotinina. Em qualquer dos casos deverão estar prontamente disponíveis tratamentos de emergência padrão para a eventualidade de reações anafiláticas ou alérgicas (ver secção 4.4).

Uma dose de carga de 1 - 2 milhões de UIC, como injeção ou perfusão intravenosa lenta, durante 20 - 30 minutos, administrada após a indução da anestesia e antes da esternotomia. Devem ser adicionados mais outros 1 - 2 milhões de UIC ao enchimento da bomba da máquina coração-pulmão. A fim de evitar incompatibilidade física entre a aprotinina e a heparina quando se adicionam à solução de enchimento da bomba, cada substância deve ser adicionada durante a recirculação do enchimento da bomba para assegurar uma diluição adequada, antes da mistura de outro componente. O bólus inicial perfundido é seguido de uma perfusão contínua de 250.000 - 500.000 UIC por hora até final da intervenção.

Regra geral, a quantidade total de aprotinina administrada por tratamento não deverá exceder 7 milhões de UIC.

População pediátrica

A segurança e eficácia da aprotinina em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Compromisso renal

A experiência clínica existente sugere que os doentes com função renal diminuída não necessitam de nenhum ajuste posológico especial.

Afecção hepática

Não existem dados disponíveis sobre as doses recomendadas para doentes com alteração hepática.

Idosos

A experiência clínica notificada não identificou diferenças nas respostas em doentes idosos.

Modo de administração

A aprotinina deve ser perfundida utilizando um cateter venoso central. O mesmo lúmen não deve ser utilizado para a administração de outros medicamentos. Quando se utiliza um cateter central com vários lúmens, não é necessário um cateter separado.

A aprotinina só deve ser administrada com os doentes em posição de decúbito e lentamente (máximo 5 - 10 ml/min), sob a forma de injeção intravenosa ou de perfusão breve.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com teste positivo de anticorpo IgG específico para aprotinina apresentam um risco aumentado de reação anafilática quando tratados com aprotinina. Por este motivo, a administração de aprotinina é contraindicada nestes doentes.

No caso de não ser possível um teste de anticorpo IgG específico para aprotinina antes do tratamento, a administração de aprotinina a doentes com suspeita de exposição prévia, incluindo selantes de fibrina, durante os últimos 12 meses é contraindicada.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

A aprotinina não deve ser utilizada quando a cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto (CABG) estiver associada a outra cirurgia cardiovascular, visto que a relação risco-benefício da utilização de aprotinina noutros procedimentos cardiovasculares não foi estabelecida.

Monitorização laboratorial da anticoagulação durante um *bypass* cardiopulmonar

A aprotinina não é um agente poupador de heparina e é importante que seja mantida a anticoagulação adequada com heparina durante a terapêutica com aprotinina. São de prever elevações do tempo de tromboplastina parcial (TTP) e do tempo de coagulação ativado à base de celite (TCA de celite) em doentes tratados com aprotinina durante a cirurgia e nas horas após a cirurgia. **Por conseguinte, o tempo de tromboplastina parcial (TTP) não deve ser utilizado para manter a anticoagulação adequada com heparina. Em doentes submetidos a *bypass* cardiopulmonar e a terapêutica com aprotinina recomenda-se a utilização de um de três métodos para manter uma anticoagulação adequada:**

Tempo de Coagulação Ativado (TCA), Posologia Fixa de Heparina ou Titulação de Heparina (ver a seguir). Se for utilizado o tempo de coagulação ativado (TCA) para manter a anticoagulação adequada recomenda-se, na presença de aprotinina, um TCA de celite mínimo de 750 segundos ou um TCA de caulino mínimo de 480 segundos, independentemente dos efeitos da hemodiluição e hipotermia.

Nota adicional sobre a utilização com circulação extracorporeal:

Em doentes submetidos a *bypass* cardiopulmonar e a terapêutica com aprotinina, recomenda-se a utilização de um dos seguintes métodos para manter uma anticoagulação adequada:

- Tempo de Coagulação Ativado (TCA)

Um TCA não constitui um teste de coagulação normalizado e formulações diferentes do teste são afetadas de modo diferente pela presença de aprotinina. O teste também é influenciado pelos efeitos da diluição variável e pela temperatura existente durante o *bypass* cardiopulmonar. Observou-se que os TCAs à base de caulino não são aumentados pela aprotinina na mesma proporção que os TCAs baseados em terras de diatomáceas (celite). Com a variação de protocolos, recomenda-se, na presença da aprotinina, um TCA de celite mínimo de 750 segundos ou um TCA de caulino mínimo de 480 segundos, independentemente dos efeitos da hemodiluição e hipotermia. Consulte o fabricante do teste de TCA relativamente à interpretação do ensaio na presença de aprotinina.

- Posologia Fixa de Heparina

Uma dose de carga padrão de heparina, administrada antes da canulação do coração, mais a quantidade de heparina adicionada ao volume de enchimento do circuito de *bypass* cardiopulmonar deverá perfazer um total de, pelo menos, 350 UI/kg. Deve efetuar-se a administração adicional de heparina num regime de posologia fixa baseado no peso corporal do doente e na duração do *bypass* cardiopulmonar.

- Determinação dos níveis de Heparina

Pode utilizar-se a titulação com protamina, um método que não é afetado pela aprotinina, para medição dos níveis de heparina. Uma resposta à dose de heparina, avaliada por titulação com protamina, deve ser efetuada antes da administração de aprotinina para determinar a dose de carga da heparina. Deve efetuar-se a administração adicional de heparina com base nos níveis de heparina, medidos por titulação com protamina. Os níveis de heparina durante o *bypass* não devem descer para níveis inferiores a 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ou abaixo do nível indicado pelo teste de resposta à dose de heparina efetuado antes da administração de aprotinina.

Nos doentes tratados com aprotinina, a neutralização da heparina pela protamina após interrupção do *bypass* cardiopulmonar deverá basear-se numa razão fixa em relação à quantidade de heparina aplicada ou ser controlada por um método de titulação com protamina.

Importante: a aprotinina não é um agente poupador de heparina.

Conservação do enxerto

O sangue colhido da linha de perfusão central da aprotinina não deve ser utilizado para a conservação do enxerto.

Reexposição à aprotinina

A administração de aprotinina, especialmente a doentes já anteriormente tratados com aprotinina (incluindo selantes de fibrina contendo aprotinina) requer uma avaliação rigorosa da relação risco/benefício, dada a possibilidade de ocorrer uma reação alérgica (ver secções 4.3 e 4.8). Apesar da maioria dos casos de anafilaxia ocorrerem após reexposição nos primeiros 12 meses, existem também notificações de casos individuais de anafilaxia que ocorreram após reexposição depois de mais de 12 meses.

O tratamento de emergência padrão de reações alérgicas/anafiláticas deve estar prontamente disponível durante o tratamento com aprotinina.

Avaliação do potencial de reações alérgicas

Todos os doentes tratados com aprotinina devem receber primeiro a dose teste para avaliar o potencial de reações alérgicas (ver secção 4.2). A dose teste de aprotinina deverá ser administrada apenas quando os recursos e equipamento para controlo e tratamento de uma reação anafilática estiverem disponíveis no local.

Compromisso renal

Os resultados de estudos observacionais recentes indicam que a aprotinina pode desencadear disfunção renal, em particular em doentes com disfunção renal pré-existente. Uma análise de todos os estudos agrupados, controlados com placebo efetuados em doentes submetidos a cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto (CABG) detetou elevações dos valores da creatinina sérica de mais de 0,5 mg/dl acima do valor basal em doentes submetidos a terapêutica com aprotinina (ver secção 5.1).

Consequentemente, aconselha-se uma cuidadosa avaliação da relação entre riscos e benefícios antes da administração de aprotinina a doentes com função renal insuficiente pré-existente ou com fatores de risco (tais como tratamento concomitante com aminoglicósidos).

Foi notificado um aumento da insuficiência renal e da mortalidade em doentes tratados com aprotinina submetidos a *bypass* cardiopulmonar com paragem circulatória sob hipotermia profunda durante intervenção na aorta torácica, em relação a controlos anteriores do mesmo grupo etário. Deve assegurar-se uma terapêutica anticoagulante adequada com heparina (ver também acima).

Mortalidade

A informação sobre mortalidade com base em ensaios clínicos aleatorizados é fornecida na secção 5.1.

Foi notificada uma associação entre a utilização de aprotinina e o aumento de mortalidade em alguns estudos observacionais não aleatorizados (p. ex., Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), enquanto outros estudos não aleatorizados não notificaram este tipo de associação (p. ex., Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). Nestes estudos, a aprotinina foi administrada geralmente a doentes que tinham mais fatores de risco de mortalidade aumentada antes da cirurgia do que os doentes de outros grupos de tratamento.

A maioria dos estudos não considerou devidamente estas diferenças basais dos fatores de risco, desconhecendo-se qual é a influência destes fatores de risco nos resultados. Por conseguinte, a interpretação destes estudos observacionais é limitada e uma associação entre a utilização de aprotinina e o aumento da mortalidade não pode ser estabelecida nem refutada. Portanto, a aprotinina só deverá ser utilizada como autorizada em cirurgia isolada por CABG, após cuidadosa consideração dos potenciais riscos e benefícios.

Uma publicação por Fergusson *et al.*, 2008 analisou os dados de um ensaio controlado e aleatorizado, *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial* (BART - Conservação de sangue utilizando antifibrinolíticos num ensaio aleatorizado), e comunicou uma taxa de mortalidade mais elevada em doentes tratados com aprotinina em comparação com aqueles tratados com ácido tranexâmico ou com ácido aminocapróico. Contudo, devido a várias deficiências metodológicas não se pode chegar a uma conclusão firme relativamente aos riscos cardiovasculares, com base nos resultados do estudo BART.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A aprotinina tem um efeito inibidor, dependente da dose, sobre a ação de agentes trombolíticos, como por exemplo estreptoquinase, uroquinase, alteplase (r-tPA).

A aprotinina pode desencadear disfunção renal, em particular em doentes com disfunção renal pré-existente. Os aminoglicosídeos são um fator de risco para disfunção renal.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. Estudos em animais não forneceram evidência de efeitos teratogénicos ou de outros efeitos embriotóxicos da aprotinina. A aprotinina deverá ser utilizada durante a gravidez apenas se o benefício potencial justificar o risco potencial. No caso de ocorrência de reações adversas graves ao medicamento (como reações anafiláticas, paragem cardíaca, etc.) e suas medidas terapêuticas sucessivas, deverão ter-se em consideração as lesões provocadas no feto ao efetuar-se a avaliação risco/benefício.

Amamentação

Desconhece-se se a aprotinina é excretada no leite humano. Contudo, como a aprotinina não é biodisponível após administração oral, não é de prever que qualquer fármaco contido no leite tenha um efeito sistémico sobre o lactente.

Fertilidade

Não existem estudos adequados e bem controlados que abordem a fertilidade em homens e mulheres.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não relevante.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A segurança da aprotinina foi avaliada em mais de quarenta e cinco estudos de fase II e fase III que incluíram mais de 3.800 doentes expostos à aprotinina. No total, cerca de 11% dos doentes tratados com aprotinina tiveram reações adversas. A reação adversa mais grave foi o enfarte do miocárdio. As reações adversas devem ser interpretadas dentro do contexto cirúrgico.

Resumo tabelado de reações adversas

As reações adversas medicamentosas (RAMs) baseadas em todos os estudos clínicos com aprotinina controlados com placebo, classificadas de acordo com as categorias de frequência do CIOMS III (aprotinina n=3817 e placebo n=2682; situação em abril de 2005), são indicadas na tabela abaixo:

As frequências são definidas como:

Frequentes: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Pouco frequentes $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Raros: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Muito raros: $< 1/10.000$

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

Padrão do MedDRA Classe de sistemas de órgãos	Frequentes	Pouco frequentes	Raros	Muito raros
Doenças do sistema imunitário			Reação alérgica Reação anafilática/anafilactóide	Choque anafilático (com potencial risco de vida)
Doenças do sangue e do sistema linfático				Coagulação intravascular disseminada Coagulopatia
Cardiopatias		Isquemia do miocárdio Oclusão/trombose coronária Enfarte do miocárdio Derrame pericárdico		
Vasculopatias		Trombose	Trombose arterial (e suas manifestações orgânicas específicas podem ocorrer em órgãos vitais como rins, pulmão ou cérebro)	Embolia pulmonar
Doenças renais e urinárias		Oligúria, insuficiência renal aguda, necrose tubular renal		
Perturbações gerais e alterações no local de administração				Reações no local de injeção e perfusão Flebite (tromboflebite) no local da perfusão

- As RAMs obtidas com base nas notificações após comercialização estão impressas em **negrito e itálico**.

Descrição de reações adversas selecionadas

As **reações alérgicas/anafiláticas** são raras em doentes sem exposição prévia à aprotinina. Em caso de reexposição, a incidência de reações alérgicas/anafiláticas pode atingir a taxa de cinco por cento. Uma revisão retrospectiva mostrou que a incidência de uma reação alérgica/anafilática após a reexposição aumenta quando a reexposição ocorre no período de 6 meses após a primeira administração (5,0% para uma reexposição no período de 6 meses e 0,9% para reexposições superiores a 6 meses). Uma revisão retrospectiva sugere que a incidência de reações anafiláticas graves à aprotinina pode sofrer um maior aumento quando os doentes são reexpostos mais de duas vezes no período de 6 meses. Mesmo nos casos em que uma segunda exposição à aprotinina foi tolerada sem sintomas, a administração subsequente pode provocar reações alérgicas graves ou choque anafilático que, em casos raros, pode ter uma evolução fatal.

Os sintomas das reações alérgicas/anafiláticas podem incluir:
 Sistema respiratório: asma (brôncoespasmo)
 Sistema cardiovascular: hipotensão
 Pele e anexos: prurido, exantema cutâneo, urticária
 Sistema digestivo: náuseas

No caso de ocorrerem reações alérgicas durante a injeção ou a perfusão, a administração deve ser imediatamente interrompida. Pode ser necessário tratamento de emergência, isto é, adrenalina/epinefrina, reposição de volume e corticosteroides.

Sistema cardiovascular

Numa análise agrupada de todos os estudos clínicos controlados com placebo, a incidência de enfarte do miocárdio (EM) notificada pelo investigador em doentes tratados com aprotinina foi de 5,8% em comparação com 4,8% nos doentes tratados com placebo, existindo uma diferença de 0,98% entre os grupos (aprotinina: n=3817 e placebo: n=2682; situação em abril de 2005).

Em alguns estudos foi observada uma tendência para um aumento da incidência de enfarte do miocárdio associado à aprotinina enquanto outros estudos demonstraram uma menor incidência em comparação com o placebo.

Mortalidade

No que respeita ao risco de mortalidade em associação com a utilização de aprotinina, ver secção 4.4.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto específico.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: anti-hemorrágicos, inibidores da proteinase, código ATC: B02AB01

A aprotinina é um inibidor de largo espectro das proteinases que possui propriedades antifibrinolíticas. Através da formação de complexos inibidores enzimáticos estequiométricos reversíveis, a aprotinina atua como inibidor da tripsina, plasmina, caliceína plasmática e caliceína tecidual humanas, inibindo deste modo a fibrinólise.

Também inibe a ativação da fase de contacto da coagulação, a qual inicia a coagulação e promove a fibrinólise.

Dados do agrupamento global de estudos controlados com placebo em doentes submetidos a cirurgia de *bypass* da artéria coronária por enxerto (CABG) mostram que a incidência de elevações de creatinina sérica de mais de 0,5 mg/dl acima dos níveis pré-tratamento foi estatisticamente mais elevada com 9,0% (185/2047) no grupo da dose total de aprotinina em comparação com 6,6% (129/1957) no grupo do placebo, com uma razão de probabilidades de 1,41 (1,12 - 1,79). Na maioria dos casos, a disfunção renal pós-operatória não foi grave e foi reversível. A incidência de elevações de creatinina sérica de mais de 2,0 mg/dl acima dos valores basais foi semelhante (1,1% vs. 0,8%) nos dois grupos, dose total de aprotinina e placebo, com uma razão de probabilidades de 1,16 (0,73 - 1,85) (ver secção 4.4).

A mortalidade intra-hospitalar nos ensaios clínicos aleatorizados é resumida na tabela seguinte:

A mortalidade intra-hospitalar nos ensaios clínicos aleatorizados (População: Todos os doentes da população global com CABG válidos para a segurança)					
População	Dose total de aprotinina		Placebo		Razão de probabilidades (IC 95%)
	n/N	%	n/N	%	
Total de CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primeira CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Repetição de CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Após injeção intravenosa, ocorre uma rápida distribuição de aprotinina no espaço extracelular total, induzindo uma descida inicial da concentração plasmática de aprotinina com uma semivida de 0,3 - 0,7 horas. Posteriormente, (i.e., para além de 5 horas pós-dose) observa-se uma fase de eliminação terminal, com uma semivida de aproximadamente 5 - 10 horas.

Provavelmente, a placenta não é absolutamente impermeável à aprotinina, embora a permeação pareça processar-se de um modo muito lento.

Metabolismo, eliminação e excreção

A molécula da aprotinina é metabolizada em péptidos mais curtos ou aminoácidos por atividade dos lisossomas a nível dos rins. No homem, a excreção urinária de aprotinina ativa corresponde a menos de 5% da dose. Após a administração de injeções de ¹³¹I-aprotinina, voluntários saudáveis excretaram, em 48 horas, 25 - 40% da substância marcada sob a forma de metabolitos na urina. Estes metabolitos não tinham atividade inibidora enzimática.

Não existem estudos farmacocinéticos em doentes com insuficiência renal terminal. Os estudos em doentes com insuficiência renal não revelaram alterações farmacocinéticas significativas ou efeitos secundários evidentes. Não são necessários ajustes posológicos especiais.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade aguda

Em ratos, cobaias, coelhos e cães, a injeção rápida de doses elevadas (> 150.000 UIC/kg) provocou uma diminuição da tensão arterial de amplitude variável, que regrediu rapidamente.

Toxicidade reprodutiva

Os estudos intravenosos efetuados no rato, com doses diárias até 80.000 UIC/kg não produziram toxicidade materna, embriotoxicidade ou fetotoxicidade. Doses diárias até 100.000 UIC/kg não interferiram com o crescimento e desenvolvimento das crias e doses de 200.000 UIC/kg/dia não foram teratogénicas. Em coelhos, doses intravenosas diárias de 100.000 UIC/kg não produziram sinais de toxicidade materna, embriotoxicidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade.

Potencial mutagénico

A aprotinina apresentou uma resposta mutagénica negativa nos sistemas de ensaio da Salmonella/microsomas e de lesão do ADN do *B. subtilis*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

[A ser completado nacionalmente]

6.2 Incompatibilidades

[A ser completado nacionalmente]

6.3 Prazo de validade

[A ser completado nacionalmente]

6.4 Precauções especiais de conservação

[A ser completado nacionalmente]

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

[A ser completado nacionalmente]

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Os medicamentos parentéricos devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas e alteração da cor antes da administração. A solução residual não deve ser conservada para utilização futura.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

[A ser completado nacionalmente]

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

[A ser completado nacionalmente]

FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

<Medicamento contendo Aprotinina>

[Ver Anexo I - A ser completado nacionalmente]

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou cirurgião que lhe administram <medicamento contendo Aprotinina>.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

O que contém este folheto:

1. O que é <medicamento contendo Aprotinina> e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>
3. Como utilizar <medicamento contendo Aprotinina>
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar <medicamento contendo Aprotinina>
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é <medicamento contendo Aprotinina> e para que é utilizado

<Medicamento contendo Aprotinina> pertence a um grupo de medicamentos chamados antifibrinolíticos, ou seja, medicamentos para impedir perdas de sangue.

<Medicamento contendo Aprotinina> pode ajudar a diminuir a quantidade de perdas de sangue que tem durante e após uma intervenção cirúrgica ao coração. Também é utilizado para diminuir a necessidade de uma transfusão de sangue durante e após uma intervenção cirúrgica ao coração. O seu médico/cirurgião decidiu que beneficiará do tratamento com <medicamento contendo Aprotinina> porque está em maior risco de ter perdas importantes de sangue dado que vai ser submetido a uma operação de *bypass* do coração utilizando uma circulação fora do seu corpo (máquina coração-pulmão).

O seu médico efetuará uma avaliação cuidadosa dos benefícios e riscos e terá em consideração a disponibilidade de outros tratamentos alternativos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>

Não lhe deve ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>

- se tem **alergia a <medicamento contendo Aprotinina>** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver um **teste positivo de anticorpo IgG específico para aprotinina** que indica um risco maior de reação alérgica a <medicamento contendo Aprotinina>.
- se não for possível um teste de anticorpo IgG específico para aprotinina antes do tratamento, e se lhe foi administrado ou suspeita que lhe foi administrado <medicamento contendo Aprotinina> nos últimos 12 meses.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico antes de lhe ser administrado <medicamento contendo Aprotinina>.

Fale com o seu médico se qualquer uma destas situações lhe é aplicável, para o ajudar a decidir se <medicamento contendo Aprotinina> é adequado para si:

- **Os seus rins não funcionam bem.** Se tem problemas de rins, <medicamento contendo Aprotinina> deverá ser utilizado apenas se o seu médico/cirurgião considerar que é benéfico para si.
- **Se lhe foi administrado ou suspeita que lhe foi administrado aprotinina ou selantes da fibrina contendo aprotinina) nos últimos 12 meses.**

Se qualquer uma destas situações lhe é aplicável, o seu médico decidirá se <medicamento contendo Aprotinina> é adequado para si ou não.

<medicamento contendo Aprotinina> ser-lhe-á administrado apenas se o seu médico tiver efetuado **antes testes de sangue** para verificar se pode receber o medicamento (por exemplo, um teste apropriado de anticorpo IgG específico para aprotinina), porque caso contrário existem outros medicamentos que podem ser uma melhor opção para si.

Será cuidadosamente vigiado para deteção de qualquer reação alérgica ao medicamento e o seu médico/cirurgião tratará quaisquer sintomas que possa ter. O tratamento de emergência padrão de reações alérgicas graves deve estar prontamente disponível durante o tratamento com <medicamento contendo Aprotinina>.

Crianças e adolescentes

A segurança e eficácia de <medicamento contendo Aprotinina> em crianças com menos de 18 anos não foram ainda estabelecidas.

Outros medicamentos e <medicamento contendo Aprotinina>

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos.

Informe especificamente o seu médico se toma:

- medicamentos utilizados para dissolver coágulos de sangue como a estreptoquinase, uroquinase, alteplase (r-tPA)
- aminoglicósidos (antibióticos, medicamentos utilizados para tratar infeções)

De acordo com as recomendações, o seu médico/cirurgião deve administrar, além de <medicamento contendo Aprotinina>, heparina (um medicamento utilizado para impedir a formação de coágulos de sangue) antes e durante a operação. O seu médico calculará a dose de heparina com base nos resultados dos seus testes de sangue.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de lhe ser administrado este medicamento. Se estiver grávida ou a amamentar, <medicamento contendo Aprotinina> só deverá ser utilizado se o seu médico/cirurgião verificar que é benéfico para si. O seu médico discutirá consigo os riscos e benefícios da utilização deste medicamento.

3. Como utilizar <medicamento contendo Aprotinina>

Recomenda-se o seguinte esquema posológico em doentes adultos:

Receberá uma pequena quantidade de <medicamento contendo Aprotinina> (1 ml) antes de começar a operação, para verificar se é alérgico a <medicamento contendo Aprotinina>. Podem administrar-se medicamentos para impedir os sintomas de alergia (um antagonista H₁ ou um antagonista H₂), 15 minutos antes da administração da dose teste de <medicamento contendo Aprotinina>.

Se não tiver sinais de alergia, ser-lhe-ão administrados 100 - 200 ml de <medicamento contendo Aprotinina> durante 20 a 30 minutos, seguidos de 25 - 50 ml por hora (máximo de 5 - 10 ml/min) até terminar a operação.

Em geral, não lhe serão administrados mais de 700 ml de <medicamento contendo Aprotinina> de cada vez.

Não existem recomendações posológicas especiais para doentes idosos ou para doentes com uma função renal deficiente.

Normalmente, <medicamento contendo Aprotinina> ser-lhe-á administrado quando estiver deitado por injeção ou perfusão (através de um "gota-a-gota") lentas através de um cateter numa veia mais larga do seu corpo.

Se lhe for administrado mais <medicamento contendo Aprotinina> do que a dose recomendada

Não existe uma substância específica para neutralizar os efeitos de <medicamento contendo Aprotinina>.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Embora sejam raras reações alérgicas em doentes medicados pela primeira vez com <medicamento contendo Aprotinina>, os doentes que recebem <medicamento contendo Aprotinina> mais do que uma vez podem ter uma maior possibilidade de reação alérgica. Os sintomas de uma reação alérgica podem incluir:

- **dificuldade em respirar**
- **diminuição da tensão arterial**
- **comichão, erupção cutânea e urticária**
- **sensação de enjoo**

Se qualquer um destes sintomas ocorrer durante a administração de <medicamento contendo Aprotinina>, o seu médico/cirurgião parará o tratamento com o medicamento.

Os outros efeitos secundários são:

Pouco frequentes: podem afetar até 1 doente em cada 100

- dor no peito (*isquemia do miocárdio, oclusão/trombose coronária*), ataque de coração (*enfarte do miocárdio*)
- perdas de líquido do coração para a cavidade do corpo que envolve o coração (*derrame do pericárdio*)
- coágulo de sangue (*trombose*)
- doença renal (*insuficiência renal aguda, necrose tubular renal*)
- urinar menos do que é normal

Raros: podem afetar até 1 doente em cada 1.000

- coágulo de sangue nos vasos sanguíneos (*artérias*)
- reação alérgica grave (*reação anafilática/anafilactóide*)

Muito raros: podem afetar até 1 doente em cada 10.000

- inchaço no local da pele que foi injetada ou à sua volta (reações no local de injeção e perfusão, *flebite/tromboflebite* no local de perfusão)
- coágulo de sangue nos pulmões (*embolia pulmonar*)
- doença grave da coagulação do sangue que resulta em lesão e hemorragia dos tecidos (*coagulação intravascular disseminada*)
- incapacidade do sangue de coagular ou de coagular normalmente (*coagulopatia*)
- choque alérgico grave (*choque anafilático*) que pode pôr a vida em risco

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico.

5. Como conservar <medicamento contendo Aprotinina>

[A ser completado nacionalmente]

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de <medicamento contendo Aprotinina>

[A ser completado nacionalmente]

Qual o aspeto de <medicamento contendo Aprotinina> e conteúdo da embalagem

[A ser completado nacionalmente]

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

[Ver anexo I - A ser completado nacionalmente]

{Nome e endereço}

<{tel}>
<{fax}>
<{e-mail}>

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA} {mês de AAAA}>.

[A ser completado nacionalmente]

Anexo IV

Condições das Autorizações de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelos titulares das AIM dos medicamentos contendo aprotinina:

1. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado (AIM) de medicamentos contendo aprotinina devem apresentar às autoridades nacionais competentes, na sequência da emissão da Decisão da Comissão e antes do relançamento do medicamento no mercado europeu, uma atualização do plano de gestão dos riscos (RMP) referindo as preocupações de segurança acordadas relativamente aos medicamentos em questão, conforme descrito no relatório de avaliação do procedimento de consulta, e a respetiva minimização dos riscos, que inclui uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (DHPC). Este RMP deve seguir o modelo do RMP da UE e deve incluir as medidas para avaliar a eficácia da minimização dos riscos.
2. Os titulares das Autorizações de Introdução no Mercado devem criar um registo, por forma a monitorizarem o padrão do uso da aprotinina. O registo deve tomar nota da utilização em centros de cirurgia cardíaca, em doentes expostos a aprotinina nos países participantes. Desse modo, o registo deve ser criado antes da colocação do medicamento no mercado. Os titulares das AIM devem ter em conta o protocolo provisório e os comentários recebidos durante a avaliação. O protocolo do registo deve ser submetido às autoridades nacionais competentes no prazo de 2 meses a contar da data da Decisão da Comissão. As atualizações do registo serão apresentadas às autoridades nacionais competentes com os relatórios periódicos de segurança (RPS).
3. A distribuição restrita da aprotinina de acordo com o registo acima mencionado, estando a aprotinina disponível apenas a centros que realizem cirurgia cardíaca com *bypass* cardiopulmonar e que se comprometam a participar no registo.