

III Lisa

Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe välja pakutud sõnastus

**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE
JA PAKENDI INFOLEHT**

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

<Aprotiniini sisaldavad ravimid>
[Vaata I lisa – täidetakse riiklikult]

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

[Täidetakse riiklikult]

3. RAVIMVORM

[Täidetakse riiklikult]

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Aprotiniin on näidustatud profülaktiliseks kasutamiseks verekao ja vereülekande vähendamiseks täiskasvanud patsientidel, kellel on suur oht suureks verekaotuseks ja kellele kasutatakse isoleeritud tehisvereringet (st pärgarteri šuntsiiriku paigaldamise operatsioon, mis ei ole kombineeritud muu südameveresoonkonna operatsiooniga).

Aprotiniini tohib kasutada ainult pärast kasude ja ohtude hoolikat kaalumist ning olemasolevate alternatiivsete ravide arvestamist (vt lõik 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Enne aprotiniini manustamist võib kaaluda asjakohase aprotiniinispetsiifilise IgG antikeha analüüsi tegemist (vt lõik 4.3).

Täiskasvanud:

Allergiliste/anafülaktiliste reaktsioonide ohu tõttu tuleb kõikidele patsientidele manustada 1 ml (10 000 KIU-d) prooviannus vähemalt 10 minutit enne üleäänud annuse manustamist. Kui nimetatud reaktsioone ei teki, võib pärast 1 ml prooviannuse manustamist manustada raviannuse. H₁-antagonisti ja H₂-antagonisti võib manustada 15 minutit enne aprotiniini prooviannust. Siiski peavad anafülaktiliste ja allergiliste reaktsioonide tavapärased erakorralise ravi vahendid alati kohe kättesaadavad olema (vt lõik 4.4).

Küllastusannus 1-2 miljonit KIU-d manustatakse 20...30 minutit kestva aeglase intravenoosse süstina või infusioonina pärast anesteesia alustamist või enne sternotoomia tegemist. Täiendavad 1...2 miljonit KIU-d tuleb lisada tehisvereringeaparaadi täitepumba. Aprotiniini ja hepariini füüsilise kokkusobimatuse vältimiseks pumba käivituslahusesse lisamisel tuleb iga aine lisada täitepumba retsirkulatsiooni ajal, et tagada piisav lahustumine enne teiste komponentidega segunemist. Algele boolusinfusioonile järgneb 250 000...500 000 KIU püsiinfusiooni katkematu manustamine ühe tunni kohta kuni operatsiooni lõpuni.

Üldiselt ei tohi ühe ravikuuri jooksul manustatava aprotiniini kogus olla suurem kui 7 miljonit KIU-d.

Lapsed

Ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Olemasolev kliiniline kogemus näitab, et halvenenud neerufunktsiooniga patsiendid ei vaja eriannuste kohandamist.

Maksafunktsiooni kahjustus

Annuse kohandamise vajalikkuse kohta maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel andmed puuduvad.

Eakad

Kliinilise kasutuse aruannetes ei ole eakatel patsientidel tuvastatud erinevat ravivastust.

Manustamisviis

Aprotiniini tuleb manustada tsentraalveeni kateetri kaudu. Sama valendikku ei tohi kasutada ühegi teise ravimi manustamiseks. Mitmevalendikulise tsentraalveeni kateetri kasutamisel ei ole eraldi kateeter vajalik.

Aprotiniini tohib manustada ainult selili lamavatele patsientidele ja teha tuleb aeglane (maksimaalselt 5-10 ml/min) intravenoosne süst või kiire infusioon.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Aprotiniinispetsiifilise IgG antikeha positiivse analüüsivastusega patsientidel on aprotiniiniga ravides suurem anafülaktilise reaktsiooni tekkimise oht. Seetõttu on aprotiniini manustamine nendele patsientidele vastunäidustatud.

Kui aprotiniinispetsiifilise IgG antikeha analüüsi ei ole enne ravi võimalik teha, on aprotiniini manustamine vastnäidustatud patsientidele, kellel on viimase 12 kuu jooksul esinenud arvatav kokkupuude ravimiga, sh fibriinkoelliimidega.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Aprotiniini ei tohi kasutada pärgarteri šuntsiiriku operatsiooni kombineerimisel muu südameveresoonekonna operatsiooniga, kuna kasu-riski suhet aprotiniini kasutamisel teiste südameveresoonekonna protseduuride ajal pole kindlaks tehtud.

Antikoagulatsiooni laboratoorne jälgimine kunstvereringe kasutamise ajal

Aprotiniin ei ole hepariini säästev ravim ja aprotiniin-ravi ajal on oluline säilitada piisavat antikoagulatsiooni hepariiniga. Aprotiniin-ravi saavatel patsientidel esineb operatsiooni ajal ja operatsioonijärgsetel tundidel eeldatavalt pikem osaline tromboplastiiniaeg (PTT) ja tseliidi aktiveeritud hüübimisaeg (tseliidi-ACT). **Seetõttu ei tohi osalist tromboplastiiniaega (PTT) kasutada piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks hepariiniga. Patsientidel, kes saavad kunstvereringe kasutamisel aprotiniin-ravi, soovitatakse piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks kasutada üht kolmest järgmisest meetodist: aktiveeritud hüübimisaeg (ACT), fikseeritud hepariiniannus või hepariini tiitrimine (vt allpool). Kui piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks kasutatakse aktiveeritud hüübimisaega (ACT), on aprotiniini kasutamisel soovitatav minimaalne tseliidi-ACT 750 sekundit või kaoliini-ACT 480 sekundit, sõltumata verelahjenduse ja hüpothermia toimetest.**

Täiendav märkus kasutamise kohta kehavälise vereringe korral

Patsientidel, kes saavad kunstvereringe kasutamisel aprotiniin-ravi, soovitatakse piisava antikoagulatsiooni säilitamiseks kasutada üht järgmistest meetoditest.

- Aktiveeritud hüübimisaeg (ACT)

ACT ei ole standarditud koagulatsioonitest ja aprotiniin mõjutab erinevaid testikomplekte erinevalt. Lisaks mõjutavad analüüsi tehisevereringe kasutamise ajal muutuvad lahjenduse toimed ja temperatuur. On täheldatud, et aprotiniin ei suurenda kaoliinipõhiseid ACT-sid samasugusel määral nagu tseliidipõhiseid ATC-sid. Et toimimisjuhised on erinevad, on aprotiniini kasutamisel soovitatav minimaalne tseliidi-ACT 750 sekundit või kaoliini-ACT 480 sekundit, sõltumata verelahjenduse ja hüpothermia toimetest. Teabe saamiseks testi tõlgendamise kohta aprotiniini kasutamisel pöörduge ACT-analüüsi tootja poole.

- Fikseeritud hepariini annus

Enne südame kanüülimist manustatav hepariini standardne küllastusannus pluss tehisevereringe täitemahtu lisatav hepariini kogus peavad kokku olema vähemalt 350 RÜ/kg. Täiendav hepariini kogus tuleb manustada fikseeritud annuse skeemi järgi, mis põhineb patsiendi kehakaalul ja tehisevereringe kasutamise kestusel.

- Hepariini sisalduse kindlaks määramine

Hepariini sisaldust saab mõõta protamiini tiitrimisega. See on meetod, mida aprotiniin ei mõjuta. Organismi vastust hepariiniannusele, mida hinnatakse protamiini tiitrimise abil, tuleb kontrollida enne aprotiniini manustamist, et määrata kindlaks hepariini küllastusannus. Täiendavat hepariini tuleb manustada vastavalt protamiini tiitrimise abil mõõdetud hepariini sisaldusele. Tehisevereringe kasutamise ajal ei tohi hepariini sisaldus langeda alla 2,7 ühiku/ml (2,0 mg/kg) või alla sisalduse, mis ilmnes enne aprotiniini manustamist kontrollitud organismi hepariiniannuse vastuse analüüsimisel.

Aprotiniin-ravi saanud patsientidel peab hepariini neutraliseerimine pärast tehisvereringe kasutamise lõpetamist põhinema kas kasutatava hepariini fikseeritud suhtel või tuleb seda kontrollida protamiini tiitrimise meetodiga.

Oluline: aprotiniin ei ole hepariini säästev ravim.

Siiriku säilitamine

Siiriku säilitamiseks ei tohi kasutada aprotiniini manustamiseks kasutatavast tsentraalsest infusiooniteest tõmmatud verd.

Korduv kokkupuude aprotiniiniga

Aprotiniini manustamisel, eriti patsientidele, kes on eelnevalt saanud aprotiniini (sh aprotiniini sisaldavaid fibriinkoeliime), tuleb tekkida võiva allergilise reaktsiooni tõttu hoolikalt hinnata riski/kasu suhet (vt lõike 4.3 ja 4.8). Ehkki enamik anafülaksia juhtudest tekib ravimi uuesti saamisel esimese 12 kuu jooksul, on üksikute juhtudel teatatud ka anafülaksiast, mis on esinenud ravimi korduval saamisel enam kui 12 kuu möödumisel.

Aprotiniin-ravi ajal peavad allergiliste/anafülaktiliste reaktsioonide tekkimise puhuks käepärast olema standardsed erakorralise ravi vahendid.

Allergiliste reaktsioonide tekkimise võimaluse hindamine

Kõik aprotiniin-ravi saavad patsiendid peavad esmalt saama prooviannuse, et hinnata allergiliste reaktsioonide tekkimise võimalust (vt lõik 4.2). Aprotiniini prooviannust tohib manustada ainult siis, kui kohapeal on olemas vahendid ja seadmed ägeda anafülaktilise reaktsiooni käsitlemiseks.

Neerufunktsiooni kahjustus

Hiljutistest jälgimisuuringutest saadud tulemused näitavad, et aprotiniin võib kutsuda esile neerude funktsioonihäire, eriti olemasoleva neerude funktsioonihäirega patsientidel. Pärarteri šuntsiiriku (CABG) operatsiooni läbinud patsientidega läbi viidud kõikide platseebokontrollitud uuringute koondanalüüs näitas seerumi kreatiniinisalduse algnäitajatest suurenemist $>0,5$ mg/dl nendel patsientidel, kes said aprotiniin-ravi (vt lõik 5.1). Seepärast soovitatakse riski- ja kasutegurite suhet hoolikalt kaaluda enne aprotiniini manustamist olemasoleva neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele ja nendele, kellel esinevad riskitegurid (nt ravi aminoglükosiididega).

Aprotiniin-ravi saavatel tehisvereringega operatsioonidel patsientidel, kellel esines rindkereaordi operatsiooni ajal hüpotermiline vereringe seiskumine, on teada antud suurenenud neerupuudulikkusest ja suremusest võrreldes anamneesidel põhinevate samavanuselistele kontrollisikutega. Tagada tuleb piisav antikoagulatsioon hepariiniga (vt ka ülaltpoolt).

Suremus

Randomiseeritud kliinilistest uuringutest saadud teave suremuse kohta on esitatud lõigus 5.1.

Aprotiniini kasutamise ja suurenenud suremuse vahelisest seosest on teada antud mõnedes mitterandomiseeritud jälgimisuuringutes (nt Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), samas kui teistes mitterandomiseeritud uuringutes sellisest seosest teada ei antud (nt Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). Nendes uuringutes manustati aprotiniini tavaliselt patsientidele, kellel oli enne operatsiooni rohkem riskitegureid suurema suremuse ilmnemiseks kui teiste ravirühmade patsientidel.

Enamik uuringuid ei arvestanud piisaval määral neid algerinevusi riskitegurites ja nende riskitegurite mõju tulemustele ei ole teada. Seetõttu on nende jälgimisuuringute tõlgendamine piiratud ning seost aprotiniini kasutamise ja suurenenud suremuse vahel ei saa tõestada ega ümber lükata. Niisiis tohib aprotiniini kasutada ainult vastavalt lubatule isoleeritud CABG operatsioonil pärast võimalike riskide ja kasutegurite hoolikat kaalumist.

2008. aastal Fergussoni jt avaldatud publikatsioonis analüüsiti randomiseeritud kontrollrühmaga uuringust (randomiseeritud uuringus vere konserveerimine antifibrinolüütikume kasutades (BART)) saadud andmeid ja teatati suuremast suremusmäärast aprotiniin-ravi saanud patsientidel, võrreldes patsientidega, keda raviti traneksaanhappega või aminokapoidhappega. Mitmete metodoloogiliste puudujääkide tõttu ei saa BARTi uuringu tulemuste alusel südameveresoonkonna riskide kohta kindlat järeldust siiski teha.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Aprotiniinil on trombolüütilistele ainetele, nt streptokinaas, urokinaas, alteplaas (r-tPA), annusest sõltuv inhibeeriv toime.

Aprotiniin võib kutsuda esile neerude funktsioonihäire, eriti patsientidel, kellel on juba neerude funktsioonihäire. Aminoglükosiidid on neerude funktsioonihäire riskitegurid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Piisavaid ja hästi kontrollitud uuringuid rasedatel naistel läbi viidud ei ole. Loomkatsetes ei ilmnenud aprotiniinil ühtegi teratogeenset ega muud embrüotoksilist toimet.

Aprotiniini tohib raseduse ajal kasutada ainult siis, kui võimalik kasu õigustab võimalikku riski. Riski/kasu hindamisel tuleb arvesse võtta lootekahjustusi, mis tekivad tugevate kõrvaltoimete (nt anafülaktiline reaktsioon, südame seiskumine jms) ilmnemisel ja vastavate ravimeetmete kasutamisel.

Imetamine

Ei ole teada, kas aprotiniin eritub rinnapiima. Kuna aprotiniinil puudub pärast suukaudset manustamist biosaadavus, ei ole piimas sisalduval ravimil eeldatavalt süsteemset toimet rinnapiima toidul olevale lapsele.

Fertiilsus

Piisavaid ja hästikontrollitud uuringuid meeste või naiste fertiilsuse kohta läbi viidud ei ole.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ei ole asjakohane.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Aprotiniini ohutust on hinnatud rohkem kui 45-s II ja III faasi uuringus, milles osales rohkem kui 3 800 patsienti, kes said aprotiniini. Kokku esines kõrvaltoimeid ligikaudu 11%-l aprotiniiniga ravitud patsiendil. Kõige raskem kõrvaltoime oli müokardiinfarkt. Kõrvaltoimeid tuleb tõlgendada koos kirurgilise olukorraga.

Kõrvaltoimete koondtabel

Allolevas tabelis on loetletud kõikidel aprotiniiniga läbi viidud platseebokontrollitud kliinilistel uuringutel põhinevad kõrvaltoimed, mis on järjestatud esinemissageduse CIOMS III kategooriate järgi (aprotiniin n=3817 ja platseebo n=2682; aeg: aprill 2005).

Esinemissagedused on määratletud järgmiselt:

sage: $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$;

aeg-ajalt: $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$;

harv: $\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$;

väga harv: $< 1/10\,000$

teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel.

MedDRA standardne organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv
Immuunsüsteemi häired			Allergiline reaktsioon Anafülaktiline/ana-fülaktoidne reaktsioon	Anafülaktiline šokk (potentsiaalselt eluohtlik)
Vere ja lümfisüsteemi häired				Dissimineeritud intravaskulaarne koagulatsioon Koagulopaatia
Südame häired		Müokardi isheemia Pärgarteri sulustus/tromboos Müokardiinfarkt Perikardiaalne efusioon		
Vaskulaarsed häired		Tromboos	Arteriaalne tromboos (ja selle elundispetsiifiline avaldumine, mis võib esineda elutähtsates organites, nt neerudes, kopsus või ajus)	Kopsuarteri emboolia
Neerude ja kuseteede häired		Oliguuria, äge neerupuudulikkus, neerutorukeste nekroos		
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				Süste- ja infusioonikoha reaktsioonid Süstekoha (trombo-)flebiit

- Turustamisjärgsetest aruannetest saadud kõrvaltoimed on trükitud **paksus kaldkirjas**

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Patsientidel, kellel puudub eelnev kokkupuude aprotiniiniga, tekivad harva **allergilised / anafülaktilised reaktsioonid**. Korduval kasutamisel võib allergiliste/anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedus ulatuda viie protsendini. Retrospektiivne ülevaatus näitas, et korduva kasutamisele järgneva allergilise/anafülaktilise reaktsiooni esinemissagedus suureneb, kui korduv kasutamine toimub 6 kuu jooksul pärast esmast manustamist (5,0% korduval kasutamisel 6 kuu jooksul ja 0,9% korduval kasutamisel pärast 6 kuu möödumist). Retrospektiivne ülevaatus eeldab, et aprotiniini kasutamisega seotud tõsiste anafülaktiliste reaktsioonide esinemissagedus võib veelgi suureneda, kui patsiendid saavad ravimit 6 kuu jooksul rohkem kui kaks korda. Isegi, kui aprotiniini teist korda saamist talutakse sümptomite tekkimiseta, võib järgnev manustamine põhjustada tõsiseid allergilisi reaktsioone või anafülaktilist šokki, mis võib väga harvadel juhtudel lõppeda surmaga.

Allergiliste/anafülaktiliste reaktsioonide hulka võivad kuuluda järgmised sümptomid.

Respiratoorne süsteem: astma (bronhospasm)
Kardiovaskulaarne süsteem: hüpotensioon
Nahk ja nahaaluskoe: sügelus, lööve, urtikaaria
Seedeelundkond: iiveldus

Kui allergilised reaktsioonid tekivad süstimise või infusiooni ajal, tuleb manustamine kohe lõpetada. Vajalikuks võib osutada standardse erakorralise ravi kasutamine, st adrenaliin/epinefriin, veremahu asendamine ja kortikosteroidid.

Kardiovaskulaarne süsteem

Kõikide platseebokontrollitud kliiniliste uuringute koondanalüüsis oli uurija poolt teada antud müokardiinfarkti (MI) esinemissagedus aprotiniin-ravi saaval patsientidel 5,8% ja võrreldavat

platseeboravi saavatel patsientidel 4,8%; rühmadevaheline erinevus 0,98% (aprotiniin n=3817 ja platseebo n=2682; aeg: aprill 2005). Mõnedes uuringutes ilmnis aprotiniini kasutamisega seotud müokardiinfarkti esinemissageduse suurenemise suund, kuid teised uuringud näitasid väiksemat esinemissagedust võrreldes platseeboga.

Suremus

Teavet aprotiniini kasutamisega seotud suremusohu kohta vt lõigust 4.4.

4.9 Üleannustamine

Spetsiifiline antidoot puudub.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: verejooksu tõkestavad ained, proteinaasi inhibiitorid, ATC-kood: B02AB01.

Aprotiniin on laiatoimeline proteaasi inhibitor, millel on antifibrinolüütilised omadused. Aprotiniin toimib pöörduvate stõhhiomeetriliste ensüüm-inhibiitorite komplekside moodustamise kaudu inimese trüpsiini, plasmiini, plasma kallikreiini ja kudede kallikreiini inhibiitorina, pärssides seeläbi fibrinolüüsi. Samuti pärsib see koagulatsiooni kontaktfaasi aktiveerimist, mis käivitab nii koagulatsiooni kui ka soodustab fibrinolüüsi.

Pärgarteri šuntsiiriku operatsiooniga patsientidega läbi viidud platseebokontrollitud globaalsete uuringute koondandmed näitasid, et seerumi kreatiniinisalduse >0,5 mg/dl võrra suurenemise esinemissagedus võrreldes ravieelse sisaldusega oli statistiliselt suurem (9,0% (185/2047) aprotiniini täisannuses saavas rühmas, võrrelduna platseeborühmaga, kus näitaja oli 6,6% (129/1957); riskisuhe oli 1,41 (1,12...1,79). Enamikul juhtudel ei olnud operatsioonijärgne neerutalitluse häire tõsine ja pöörduv. Seerumi kreatiniinisalduse algnäitajatest >2,0 mg/dl võrra suurenemise esinemissagedus oli sarnane (1,1% vs 0,8%) nii täisannuses aprotiniini kui ka platseebot saavas rühmas; riskisuhe oli 1,16 (0,73...1,85) (vt lõik 4.4).

Alljärgnevas tabelis on kokkuvõtte randomiseeritud kliinilistes uuringutes esinenud suremusest haiglas viibimise perioodil.

Kokkuvõtte randomiseeritud kliinilistes uuringutes esinenud suremusest haiglas viibimise perioodil (populatsioon: kõik ohutuse hindamiseks sobivad kõikide CABG-dega patsiendid)

Populatsioon	Aprotiniini täisannus		Platseebo		Riskisuhe (95% CI)
	n / N	%	n / N	%	
Kõik CABG-d	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Esimene CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Korduv CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast intreavenoosset süstimist toimub aprotiniini kiire jaotumine kogu rakuvälisesse ruumi, mis põhjustab plasma aprotiniinisalduse algset vähenemist poolestusajaga 0,3...0,7 h. Hilisemates mõõtmispunktidest (st rohkem kui 5 tundi pärast annustamist) on terminaalne eritumisfaas poolestusajaga ligikaudu 5...10 tundi.

Platsenta ei ole aprotiniini suhtes tõenäoliselt absoluutselt läbipääsmatu, kuid läbitungimine näib toimuvat väga aeglaselt.

Metabolism, eritumine ja väljutamine

Neerude lüsosomaalne toime metaboliseerib aprotiniinimolekuli lühemateks peptiideks või aminohapeteks. Inimestel eritub aktiivset aprotiniini uriini kaudu vähem kui 5% annusest. Pärast ¹³¹I-aprotiniini süstimist tervetele vabatahtlikele eritus neil 48 tunni jooksul metaboliitidena uriini kaudu 25...40% märgistatud ainest. Nendel metaboliitidel puudus ensüüm-inhibiitorlik toime.

Andmed terminaalse neerupuudulikkusega patsientidega läbi viidud farmakokineetiliste uuringute kohta puuduvad. Neerukahjustusega patsientidega läbi viidud uuringud ei näita kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi muutusi ega ilmseid kõrvaltoimeid. Annuse spetsiaalne kohandamine ei ole vajalik.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Äge toksilisus

Rottidel, merisigadel, küülikutel ja koertel põhjustas suurte annuste (>150 000 KIU/kg) kiiresti süstimine erineva suurusjärguga vererõhu langust, mis normaliseerus kiiresti.

Reproduktsoonitoksilisus

Rottidega läbi viidud intravenoossetes uuringutes ei tekitanud kuni 80 000 KIU/kg ööpäevased annused emaslooma-, embrüo- ega lootetoksilisust. Kuni 100 000 KIU/kg ööpäevased annused ei häirinud noorloomade kasvu ega arengut ja 200 000 KIU/kg/päevas annused ei olnud teratogeensed. Küülikutel ei tekitanud 100 000 KIU/kg ööpäevased intravenoossed annused emaslooma-, embrüo- ja lootetoksilisust ega teratogeensust.

Mutageenne potentsiaal

Aprotiniin andis negatiivse mutageense ravivastuse salmonellas/mikrosoomis ja *B. subtilis*'e DNA kahjustuse süsteemis.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

[Täidetakse riiklikult]

6.2 Sobimatus

[Täidetakse riiklikult]

6.3 Kõlblikkusaeg

[Täidetakse riiklikult]

6.4 Säilitamise eritingimused

[Täidetakse riiklikult]

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

[Täidetakse riiklikult]

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Parenteraalseid ravimeid tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida osakeste ja värvimuutuste suhtes. Järelejäänud lahust ei tohi alles hoida hilisemaks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

[Vaata I lisa – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

[Täidetakse riiklikult]

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

[Täidetakse riiklikult]

PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

<Aprotiniini sisaldav ravim>

[Vaata I lisa – täidetakse riiklikult]

Enne ravimi teile manustamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu teile <aprotiniini sisaldavat ravimit> manustava arsti või kirurgiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Infolehe sisukord

1. Mis on <aprotiniini sisaldav ravim> ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne <aprotiniini sisaldava ravimi> teile manustamist
3. Kuidas <aprotiniini sisaldavat ravimit> kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas <aprotiniini sisaldavat ravimit> säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis on <aprotiniini sisaldav ravim> ja milleks seda kasutatakse

<Aprotiniini sisaldav ravim> kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse antifibrinolüütikumideks, st verekaotust ennetavateks ravimiteks.

<Aprotiniini sisaldav ravim> võib aidata vähendada verekaotust südameoperatsiooni ajal ja pärast operatsiooni. Seda kasutatakse ka vereülekande vajaduse vähendamiseks südameoperatsiooni ajal ja pärast operatsiooni. Teie arst/kirurg on otsustanud, et <aprotiniini sisaldav ravim> võib olla teile kasulik, sest teil on suurem oht mahukale verekaotusele, kuna teid ootab ees südame šunteerimise operatsioon, mille ajal kasutatakse kehavälisest vereringest (tehisvereringeaparaat).

Teie arst manustab aprotiniini pärast kasu- ja riskitegurite ning olemasolevate alternatiivsete ravide hoolikat hindamist.

2. Mida on vaja teada enne <aprotiniini sisaldava ravimi> teile manustamist

Ärge kasutage <aprotiniini sisaldavat ravimit>

Teile ei tohi <aprotiniini sisaldavat ravimit> manustada:

- kui olete <aprotiniini sisaldava ravimi> või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**;
- kui on tehtud **positiivse vastusega aprotiniinispetsiifilise IgG antikeha** test, mis näitab <aprotiniini sisaldava ravimi> suhtes allergilise reaktsiooni tekkimise suurenenud ohtu;
- kui enne ravi ei ole võimalik teha aprotiniinispetsiifilist IgG antikeha testi ja te olete saanud või arvate olevat saanud <aprotiniini sisaldavat ravimit> viimase 12 kuu jooksul.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne <aprotiniini sisaldava ravimi> saamist pidage nõu oma arstiga.

Teatage oma arstile, kui teil esineb mis tahes allpool loetletud seisunditest, et arst saaks otsustada, kas <aprotiniini sisaldav ravim> sobib teile või mitte.

- **Teie neerud ei tööta korralikult.** Kui teil esinevad neeruprobleemid, tohib <aprotiniini sisaldavat ravimit> kasutada ainult siis, kui teie arst/kirurg leiab, et sellest on teile kasu.
- **Te olete või arvate olevat saanud aprotiniini või aprotiniini sisaldavaid fibriinkoeliime viimase 12 kuu jooksul.**

Kui ükskõik milline nimetatud punktidest kehtib teie kohta, otsustab teie arst, kas <aprotiniini sisaldav ravim> sobib teile või mitte.

<Aprotiniini sisaldavat ravimit> manustatakse teile ainult siis, kui teie arst on teinud **eelnevad vereanalüüsid**, et kontrollida teie sobivust (nt asjakohane aprotiniinispetsiifilise IgG antikeha analüüs). Vastasel korral võivad teile paremini sobida muud ravimid.

Teid jälgitakse hoolikalt ravimile mis tahes allergilise reaktsiooni tekkimise suhtes ja teie arst/kirurg ravib kõiki tekkida võivaid sümptomeid. <Aprotiniini sisaldava ravimiga> ravi ajal peavad käepärast olema standardsed erakorralise ravi vahendid tõsiste allergiliste reaktsioonide tekkimise puhuks.

Lapsed ja noorukid

<Aprotiniini sisaldava ravimi> ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel lastel ei ole tõestatud.

Muud ravimid ja <aprotiniini sisaldav ravim>

Teatage oma arstile, kui te võtate võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti peate oma arsti teavitama, kui te võtate:

- verehüüvete lahustamiseks kasutatavaid ravimeid, nt streptokinaasi, urokinaasi, alteplaasi (r-tPA);
- aminoglükosiide (antibiootikumid; ravimid, mida kasutatakse nakkuste ravimiseks).

Teie arstil/kirurgil on lisaks <aprotiniini sisaldavale ravimile> soovitatav manustada enne operatsiooni ja operatsiooni ajal hepariini (verehüüvete tekkimise ärahoidmiseks kasutatav ravim). Teie arst hindab hepariini annust vereanalüüsi tulemuste alusel.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete raseduda, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga. Kui te olete rase või imetate, tohib <aprotiniini sisaldavat ravimit> kasutada ainult siis, kui teie arst/kirurg leiab, et sellest on teile kasu. Teie arst arutab teiega selle ravimi kasutamisega seotud riski- ja kasutegureid.

3. Kuidas <aprotiniini sisaldavat ravimit> kasutada

Täiskasvanud patsientidele soovitatakse järgmist annustamisskeemi.

Te saate enne operatsiooni algust väikese koguse <aprotiniini sisaldavat ravimit> (1 ml), et testida teie allergilisust <aprotiniini sisaldava ravimi> suhtes. Allergiasümptomite ennetamiseks kasutatavaid ravimeid (H₁-antagonist ja H₂-antagonist) võidakse manustada 15 minutit enne <aprotiniini sisaldava ravimi> prooviannust.

Kui allergianähte ei ilmne, manustatakse teile 20...30 minuti vältel 100...200 ml <aprotiniini sisaldavat ravimit> ja seejärel 25...50 ml ravimit tunnis (maksimaalselt 5...10 ml/min) kuni operatsiooni lõppemiseni. Tavaliselt ei manustata teile ühelgi korral rohkem kui 700 ml <aprotiniini sisaldavat ravimit>.

Spetsiifilised annustamissoovitused eakatele patsientidele või kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidele puuduvad.

<Aprotiniini sisaldavat ravimit> manustatakse teile tavaliselt pikali asendis aeglase süsti või infusioonina (tilgasüsteemiga) läbi kateetri suurde kehaveeni.

Kui teile manustatakse <aprotiniini sisaldavat ravimit> rohkem kui ette nähtud

<Aprotiniini sisaldava ravimi> toimete vastu ei ole spetsiifilist ainet.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Ehkki <aprotiniini sisaldavat ravimit> esimest korda saavatel patsientidel tekivad allergilised reaktsioonid harva, on patsientidel, kellele manustatakse <aprotiniini sisaldavat ravimit> rohkem kui üks kord, suurem võimalus allergilise reaktsiooni tekkimiseks. Allergiliste reaktsioonide hulka võivad kuuluda järgmised sümptomid:

- hingamisraskused,
- alanenud vererõhk,
- sügelus, lööve ja nõgestõbi,
- halb enesetunne.

Kui mis tahes nimetatud sümptomitest tekib <aprotiniini sisaldava ravimi> manustamise ajal, lõpetab arst/kirurg kohe ravi selle ravimiga.

Muud kõrvaltoimed on järgmised.

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni ühel patsiendil 100st.

- Valu rindkeres (*müokardi isheemia, pärgarteri sulustus/tromboos*), infarkt (*müokardiinfarkt*).
- Südamevedeliku lekkimine ümbritsevasse kehaõõnsusse (*perikardiaalne efusioon*).
- Verehüüve (*tromboos*).
- Neeruhaigus (*äge neerupuudulikkus, neerutorukeste nekroos*).
- Normaalsest väiksem kuseeritus.

Harv: võivad esineda kuni ühel patsiendil 1000st.

- Verehüüve veresoontes (*arterites*).
- Tõsine allergiline reaktsioon (*anafülaktiline/anafülaktoidne reaktsioon*).

Väga harv: võivad esineda kuni ühel patsiendil 10 000st.

- Nahaturse süstekohal või selle ümbruses (süste- ja infusioonikoha reaktsioonid, infusioonikoha (*trombo-*)flebiit).
- Verehüüve kopsudes (*kopsuemboolia*).
- Tõsine vere hüübimishäire, mis põhjustab koekahjustust ja verejooksu (*dissemineeritud intravaskulaarne koagulatsioon*).
- Vere võimetus normaalselt hüübida või koaguleeruda (*koagulopaatia*).
- Tõsine allergiline šokk (*anafülaktiline šokk*), mis võib olla eluohtlik.

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

5. Kuidas <aprotiniini sisaldavat ravimit> säilitada

[Täidetakse riiklikult]

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida <aprotiniini sisaldav ravim> sisaldab

[Täidetakse riiklikult]

Kuidas <aprotiniini sisaldav ravim> välja näeb ja pakendi sisu

[Täidetakse riiklikult]

Müügiloa hoidja ja tootja

[Vaata I lisa – täidetakse riiklikult]

{Nimi ja aadress}

<{tel}>

<{faks}>

<{e-post}>

Infoleht on viimati uuendatud <{KK/AAAA}> <{kuu AAAA}>.

[Täidetakse riiklikult]