

Liite III

Ehdotus valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen sanamuodoiksi

**VALMISTEYHTEENVETO
JA PAKKAUSSELOSTE**

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

<Aprotiniinia sisältävät lääkevalmisteet>
[Ks. liite I – täytetään kansallisesti]

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

<[täytetään kansallisesti]>

3. LÄÄKEMUOTO

[täytetään kansallisesti]

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aprotiniini on tarkoitettu estohoidoksi vähentämään verenhukkaa ja verensiirtotarvetta aikuisille potilaille, joilla on korkea verenhukan riski ja joille käytetään sydänkeuhkokonetta sellaisen sepelvaltimon ohitusleikkauksen yhteydessä, johon ei liity muuta kardiovaskulaarikirurgiaa.

Aprotiniinia saa käyttää vain huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen sekä huomioiden, että vaihtoehtoisia hoitomuotoja on olemassa (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Asianmukaista aprotiniinille spesifistä IgG-vasta-ainetestä voidaan harkita ennen aprotiniinin antamista (ks. kohta 4.3).

Aikuiset:

Yliherkkyyden ja allergisten reaktioiden riskin vuoksi kaikille potilaille annetaan ensin 1 ml (10 000 KIU) testiannos laskimoon vähintään 10 minuuttia ennen varsinaista annosta. Mikäli yliherkkyysoireita ei ole ilmaantunut 1 ml testiannoksen jälkeen, voidaan hoito aloittaa terapeuttisella annoksella. Potilaalle voi antaa H₁- tai H₂-salpaajaa 15 minuuttia ennen aprotiniinin testiannosta. Välineet ja lääkkeet mahdollisten anafylaktisten tai allergisten reaktioiden ensiapua varten on kuitenkin aina pidettävä esillä (ks. kohta 4.4).

Aloitussannoksena annetaan 1-2 milj. KIU:ta hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon 20-30 minuutin kuluessa anestesian aloituksen jälkeen, ennen sternotomiaa. Toinen 1-2 milj. KIU:n annos lisätään suoraan sydänkeuhkokoneen esitäytössä käytettyyn nesteeseen. Jotta välttyttäisiin aprotiniinin ja hepariinin yhteensopimattomuuksilta, on kumpikin lääke lisättävä esitäytönesteeseen erikseen sydänkeuhkokoneen resirkulaation aikana riittävän sekoittumisen ja laimenemisen varmistamiseksi. Aloitusannoksen jälkeen valmistetta annetaan jatkuvana infuusiona nopeudella 250 000-500 000 KIU/tunti leikkauksen päättymiseen saakka.

Yleisesti ottaen yhdellä hoitokerralla annettavan aprotiniinin kokonaisannoksen ei pidä ylittää 7 milj. KIU:ta.

Pediatriset potilaat

Aprotiniinin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat:

Saatavissa olevan kliinisen kokemuksen perusteella potilaille, joiden munuaistoiminta on heikentynyt, ei tarvita erityisiä annosmuutoksia.

Maksan vajaatoimintapotilaat:

Tietoja annossuosituksista potilaille, joilla on maksan vajaatoiminta, ei ole saatavilla.

Iäkkäät potilaat

Kliininen kokemus ei ole osoittanut eroja iäkkäiden potilaiden vasteissa.

Antotapa

Aprotiniini on annettava keskuslaskimokatetrin kautta. Muita lääkkeitä ei saa antaa saman katetrin kautta. Mikäli käytetään katetria, jossa on useampi kanava, erillistä katetria ei tarvita.

Aprotiniini on annettava vain makuuasennossa olevalle potilaalle ja se on annettava hitaasti (antonopeus enintään 5-10 ml/min) injektiona tai lyhytkestoisena infuusiona laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Aprotiniinille spesifisessä IgG-vasta-ainetestissä positiivisen tuloksen saaneilla potilailla anafylaktisen reaktion vaara on suurentunut aprotiniinihoidon yhteydessä. Siksi aprotiniinin antaminen tällaisille potilaille on vasta-aiheista.

Jos aprotiniinille spesifisen IgG-vasta-ainetestin tekeminen ennen hoitoa ei ole mahdollista, aprotiniinin antaminen potilaille, joilla epäillään aiempaa altistusta (mukaan lukien fibrinikudosliimavalmisteet) viimeksi kuluneiden 12 kuukauden aikana, on vasta-aiheista.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aprotiniinia ei saa käyttää silloin kun sepelvaltimon ohitusleikkaukseen yhdistyy muuta kardiovaskulaarikirurgiaa, sillä aprotiniinin hyöty-haittasuhdetta muun kardiovaskulaarikirurgian yhteydessä ei ole osoitettu.

Antikoagulaation laboratorioseuranta sydänkeuhkokoneen käytön aikana

Aprotiniini ei vähennä hepariinin tarvetta, ja riittävä antikoagulaatio hepariinilla on turvattava aprotiniinihoidon aikana. Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla odotetaan ilmenevän partiaalisen tromboplastiiniajan (PTT) ja seliitillä aktivoidun hyytymisaajan (seliitti-ACT) nousua leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeisinä tunteina. **Siksi partiaalinen tromboplastiiniaika (PTT) ei sovellu hepariinilla aikaansaadun antikoagulaation monitorointiin. Potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta aprotiniinihoidon yhteydessä, suositellaan riittävän antikoagulaation ylläpitämiseen jotakin seuraavasta kolmesta menetelmästä: aktivoitu hyytymisaika (ACT), hepariinin vakioannos tai hepariinin titraaminen (ks. jäljempänä). Jos riittävän antikoagulaation ylläpidossa käytetään aktivoitua hyytymisaikaa (ACT), aprotiniinin yhteydessä ACT:n minimiarvoksi suositellaan 750 sekuntia, kun käytetään seliittiä, ja 480 sekuntia, kun käytetään kaoliinia, hemodiluutiosta ja hypotermiasta huolimatta.**

Lisäksi on huomioitava käytössä ekstrakorporeaalisien kierron aikana

Aprotiniinihoitoa saavilla potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta, on riittävä antikoagulaatiovaikutus turvattava jollain seuraavista tavoista:

- Aktivoitu hyytymisaika (ACT)

ACT-testi ei ole standardoitu hyytymisaikatesti, ja aprotiniinin läsnäolo vaikuttaa eri ACT-testeihin eri tavalla. Lisäksi testitulokseen vaikuttavat erilaiset laimenemistekijät ja sydänkeuhkokoneen käytönaikainen lämpötila. Kokemus on osoittanut, että aprotiniini ei lisää testissä saatua aktivoitua hyytymisaikaa yhtä paljon, jos pinta-aktiivisena aineena käytetään kaoliinia, kun jos pinta-aktiivisena aineena käytetään seliittiä. Vaikka standardoitua menettelytapaa ei ole aprotiniinihoidon aikana, ACT:n minimiarvoksi suositellaan 750 sekuntia, kun käytetään seliittiä, ja 480 sekuntia, kun käytetään kaoliinia, hemodiluutiosta ja hypotermiasta huolimatta. Keskustele ACT-testin valmistajan kanssa testitulosten tulkinnasta aprotiniinin yhteydessä.

- Hepariinin vakioannosten käyttö

Ennen kannulaatiota annetun ja sydänkeuhkokoneen esitäytönesteeseen lisätyn vakiomääräisen hepariinin aloitusannoksen pitää olla yhteensä ainakin 350 IU/kg. Lisäksi leikkauksen aikana hepariinia annetaan määrävälein lisää potilaan painon ja sydänkeuhkokoneen käyttöajan mukaan.

- Hepariinitason määrittäminen

Aprotiniini ei vaikuta protamiinilla titraamalla suoritettua hepariinitason määrittämiseen. Hepariinitason määrittäminen protamiinititrauksella on tehtävä ennen aprotiniinin antoa, jotta saataisiin selville tarvittava hepariinin aloitusannos. Leikkauksen aikana annetaan lisää hepariinia protamiinititraustulosten perusteella. Sydänkeuhkokoneen käytön aikana hepariinitaso ei saa laskea alle 2,7 yksikön/ml (2,0 mg/kg) tai alle sen hepariinitason, joka määritettiin ennen aprotiniinin antoa hepariinin annosvastetestin avulla.

Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla on sydänkeuhkokoneen käytön päätyttyä hepariinin neutralointiin käytettävä protamiiniannos joko mitoitettava annetun hepariini määrän mukaan tai määritettävä protamiinin titrausmenetelmällä.

Tärkeää: Aprotiniini ei vähennä hepariinin tarvetta.

Verisuonisiirränäisen säilytys

Aprotiniini-infuusiolinjan kautta otettua verta ei pidä käyttää verisuonisiirränäisen säilyttämiseen.

Uudelleenaltistus aprotiniinille

Aprotiniinin antaminen vaatii huolellisen riski-hyötyanalyysin etenkin annettaessa valmistetta sellaisille potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet aprotiniinia (mukaan lukien aprotiniinia sisältävät fibriiniliimat), sillä allerginen reaktio on mahdollinen (ks. kohdat 4.3 ja 4.8.). Vaikka useimmat anafylaksiatapaukset ilmaantuivat 12 kuukauden kuluessa tapahtuneen uudelleenaltistuksen yhteydessä, anafylaksiaa on ilmennyt yksittäisinä tapauksina myös yli 12 kuukauden kuluttua tapahtuneen uudelleenaltistuksen yhteydessä.

Välineet ja lääkkeet mahdollisten anafylaktisten tai allergisten reaktioiden ensiapua varten on aina pidettävä esillä aprotiniinihoidon aikana.

Mahdollisten allergisten reaktioiden arviointi

Kaikille aprotiniinihoitoa saaneille potilaille annetaan aluksi testiannos allergisten reaktioiden mahdollisuuden arvioimiseksi (ks. kohta 4.2). Aprotiniinin testiannoksen saa antaa vain kun tilat ja välineet akuutin anafylaktisen reaktion hoitamiseksi ovat välittömästi saatavilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Viimeaikaisten havainnoivien tutkimusten tulokset osoittavat, että aprotiniini saattaa laukaista munuaisten vajaatoiminnan etenkin potilailla, joilla on jo aiemmin ilmennyt munuaisten vajaatoimintaa. Sepelvaltimon ohitusleikkauksessa (CABG) olleilla potilailla tehtyjen kaikkien lumelääkekontrolloitujen tutkimusten yhteisanalyysissä seerumin kreatiniiniarvojen havaittiin nousseen aprotiniinihoitoa saaneilla potilailla > 0,5 mg/dl lähtöarvoja suuremmaksi (ks. kohta 5.1). Sen vuoksi riskejä ja hyötyjä kehoitetaan punnitsemaan tarkoin ennen kuin aprotiniinia annetaan potilaille, joilla on ennestään munuaisten vajaatoimintaa tai joilla on sen riskitekijöitä (kuten samanaikainen aminoglykosidihoito).

Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla, joille käytetään sydänkeuhkokonetta ja joilla on syvä hypoterminen verenkierron pysäytys rinta-aortan leikkauksen aikana, on raportoitu munuaisten vajaatoiminnan ja kuolleisuuden lisääntymistä ikävakiotuihin historiallisiin kontrolleihin verrattuna. Riittävä antikoagulaatiovaikutus hepariinilla on varmistettava (ks. myös edellä).

Kuolleisuus

Satunnaistetuista kliinisistä tutkimuksista saatuja kuolleisuutta koskevia tietoja on kohdassa 5.1.

Aprotiniinin ja lisääntyneen kuolleisuuden yhteydestä on raportoitu joissakin satunnaistamattomissa tarkkailututkimuksissa (esim. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), kun taas muissa satunnaistamattomissa tutkimuksissa ei ole raportoitu tällaisesta yhteydestä (esim. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). Näissä tutkimuksissa aprotiniinia annettiin yleensä potilaille, joilla oli useampia lisääntyneen kuolleisuuden riskitekijöitä ennen leikkausta kuin muiden hoitoryhmien potilailla.

Useimmissa tutkimuksissa ei huomioitu riittävästi näitä riskitekijöiden eroja lähtötasolla, ja näiden riskitekijöiden vaikutusta tuloksiin ei tunneta. Siksi näitä tarkkailututkimuksia voidaan tulkita vain rajoitetusti, ja aprotiniinin käytön ja kuolleisuuden lisääntymisen yhteyttä ei voida varmistaa eikä kumota. Tämän vuoksi aprotiniinia saa käyttää ainoastaan hyväksynnän mukaisesti pelkässä sepelvaltimon ohitusleikkauksessa, kun mahdollisia riskejä ja hyötyjä on harkittu huolellisesti.

Fergusson *et al* 2008 -julkaisussa arvioitiin satunnaistetun kontrolloidun tutkimuksen (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART)*) tietoja, ja siinä raportoitiin suurempi kuolleisuusluku aprotiniinilla hoidetuilla potilailla verrattuna traneksaamihapolla tai aminokapronihapolla hoidettuihin potilaisiin. Johtuen kuitenkin useista metodologisista puutteista varmaa johtopäätöstä kardiovaskulaarisista riskeistä ei voida tehdä BART-tutkimuksen tuloksiin perustuen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Valmiste estää annoksesta riippuen trombolyyttisten aineiden, kuten streptokinaasin, urokinaasin ja alteplaasin (r-tPA), vaikutusta.

Aprotiniini voi aiheuttaa munuaisten vajaatoimintaa, erityisesti potilailla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Aminoglykosidit ovat munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä.

4.6 Fertilititeetti, raskaus ja imetys

Raskaus

Raskaana olevilla naisilla ei ole suoritettu asianmukaisia, kontrolloituja tutkimuksia. Eläinkokeet eivät kuitenkaan ole antaneet viitteitä aprotiniinin teratogeenisistä tai muista sikiötoksisista vaikutuksista.

Raskauden aikana aprotiniinia saa käyttää vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmiksi. Mahdollisia haittoja ja hyötyjä arvioitaessa on myös huomioitava vakavista haittavaikutuksista (esim. anafylaktinen reaktio, sydämenpysähdys) sekä niiden hoitoon käytettävistä lääkkeistä mahdollisesti sikiölle aiheutuvia haittoja.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö aprotiniini ihmisen rintamaitoon. Koska aprotiniinilla ei kuitenkaan ole hyötyosuutta suun kautta annosteltaessa, maidon sisältämällä lääkkeellä ei odoteta olevan systeemisiä vaikutuksia imetettävään lapseen.

Hedelmällisyys

Riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia vaikutuksesta miesten tai naisten hedelmällisyyteen ei ole olemassa.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Ei merkityksellinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuudesta

Aprotiniinin turvallisuutta on arvioitu yli neljässäkymmenessäviidessä vaiheen II ja III tutkimuksessa, joihin on osallistunut yli 3800 aprotiniinille altistunutta potilasta. Kaikenkaikkiaan, noin 11 % aprotiniinilla hoidetuista potilaista sai haittavaikutuksia. Vakavin haittavaikutus oli sydäninfarkti. Haittavaikutusten tulkinnassa on otettava huomioon tehty kirurginen toimenpide.

Yhteenvedo haittavaikutuksista taulukon muodossa

Kaikkiin aprotiniinilla tehtyihin plasebokontrolloituihin tutkimuksiin perustuvat haittavaikutukset, jotka on luokiteltu CIOMS III yleisyysluokkiin (aprotiniini n = 3817 ja plasebo n = 2682, tilanne huhtikuussa 2005) on lueteltu alla olevassa taulukossa:

Yleisyys on määritetty seuraavalla tavalla:

Yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$)

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin

MedDRA-elinjärjestelmä	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Immuunijärjestelmä			Allerginen reaktio, anafylaktinen/anafylaktoidi reaktio	Anafylaktinen sokki (saattaa olla henkeä uhkaava)
Veri ja imukudos				Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, koagulopatia
Sydän		Sydänlihaskemia, sepelvaltimon tukkeutuminen/tromboosi, sydäninfarkti, perikardiaalinen effuusio		
Verisuonisto		Tromboosi	Valtimotromboosi (ja sen elinspesifiset oireet, joita voi ilmetä elintärkeissä elimissä, kuten	Keuhkoembolia

			munuaisissa, keuhkoissa tai aivoissa)	
Munuaiset ja virtsatiet		Vähävirtsaisuus, akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistiehyiden kuolio		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Reaktiot injektio- ja infuusiokohdassa infuusiokohdan (trombo)flebiitti

- Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset on merkitty **lihavoidulla kursivilla**.

Kuvaus valituista haittavaikutuksista

Allergisia / anafylaktisia reaktioita esiintyy harvoin sellaisilla potilailla, jotka saavat ensimmäistä kertaa aprotiniinia. Yliherkkyys-/ anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys sellaisilla potilailla, jotka ovat aikaisemmin saaneet aprotiniinia, voi olla jopa 5 % luokkaa. Retrospektiivinen tarkastelu on osoittanut, että yliherkkyys-/ anafylaktisten reaktioiden esiintyvyys lisääntyy, jos aprotiniinia annetaan uudelleen 6 kuukauden kuluessa ensimmäisestä annosta (esiintyvyys on 5,0 %, jos aprotiniinia annetaan uudelleen 6 kuukauden kuluessa ja 0,9 %, kun annostelu tapahtuu yli 6 kuukauden kuluttua). Retrospektiivisen tarkastelun tulokset viittaavat siihen, että vakavien, aprotiniinin aiheuttamien yliherkkyysreaktioiden esiintyvyys kasvaa, jos potilas altistuu aprotiniinille useammin kuin kahdesti kuuden kuukauden kuluessa. Vaikka aprotiniinia olisi siedetty toisellakin antokerralla, seuraavan antokerran seurauksena voi silti olla vakava yliherkkyys- tai anafylaktinen reaktio, joka hyvin harvoin voi olla kuolemaan johtava.

Allergisten/anafylaktisten reaktioiden oireisiin voi kuulua:

Hengityselimet: astma (bronkospasmi)
 Sydän ja verisuonet: hypotensio
 Iho ja apuelimet: kutina, ihottuma, nokkosihottuma
 Ruoansulatuselimistö: pahoinvointi

Jos allergisia oireita esiintyy injektion tai infuusion aikana, on valmisteen anto lopetettava välittömästi. Tavanomaiset hätätoimenpiteet voivat olla tarpeen eli adrenaliinin/epinefriinin anto, nestehoito ja kortikosteroidien anto.

Sydän ja verisuonet

Kun tulokset plasebokontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista yhdistettiin, todettiin, että tutkijan ilmoittamien sydäninfarktien esiintyvyys oli aprotiniinilla hoidetuilla potilailla 5,8 % ja plaseboryhmässä 4,8 % ryhmien välisen eron ollessa 0,98 % (aprotiniini n = 3 817 ja plasebo n = 2 682; status huhtikuussa 2005).

Joissakin tutkimuksissa havaittiin sydäninfarktien lisääntymistä leikkausten aikana aprotiniinia saaneilla potilailla, kun taas toisissa tutkimuksissa sydäninfarktien esiintyvyys oli alhaisempi kuin plaseboryhmissä.

Kuolleisuus

Aprotiniinin käyttöön liittyvän kuolleisuuden riski, ks. kohta 4.4.

4.9 Yliannostus

Spesifistä vasta-ainetta ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antifibrinolyytit, proteinaasin estäjät, ATC-koodi: B02AB01

Aprotiniini on laajavaikutteinen proteaasin estäjä, jolla on antifibrinolyttisiä ominaisuuksia. Aprotiniini estää mm. trypsiinin, plasmiinin sekä plasman ja kudosten kallikreinin toimintaa muodostamalla reversiibelin stokiometrisen entsyymejä estävän kompleksin niiden kanssa. Tätä kautta lääkeaine estää fibrinolyysiä.

Se estää myös koagulaation aktivoitumista pintakontaktin kautta, joka käynnistää koagulaation sekä edistää fibrinolyysiä.

Maailmanlaajuisesta sepelvaltimon ohitusleikkauksessa (CABG) olleilla potilailla tehtyjen lumelääketutkimusten poolista saadut tiedot osoittivat, että seerumin kreatiniinipitoisuuden nousun (yli 0,5 mg/dl hoitoa edeltävään pitoisuuteen nähden) esiintyvyys oli tilastollisesti yleisempää normaalin aprotiniiniannoksen saaneessa ryhmässä (9,0 %, 185/2 047) verrattuna lumelääkeryhmään (6,6 %, 129/1 957), jolloin kerroinsuhde (odds ratio) on 1,41 (1,12-1,79). Suurimassa osassa näistä tapauksista leikkauksenjälkeinen munuaisten vajaatoiminta ei ollut vakavaa ja se korjautui. Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu yli 2,0 mg/dl hoitoa edeltävään pitoisuuteen nähden oli esiintyvyydeltään samankaltainen sekä normaalin aprotiniiniannoksen saaneessa ryhmässä (1,1 %) että lumelääkettä saaneessa ryhmässä (0,8 %), jolloin kerroinsuhde (odds ratio) on 1,16 (0,73-1,85) (ks. kohta 4.4).

Seuraavassa taulukossa on yhteenveto satunnaistettujen kliinisten tutkimusten poolissa sairaalakuolleisuutta koskevista tuloksista:

Sairaalakuolleisuus satunnaistettujen kliinisten tutkimusten poolissa (ryhmä: kaikki CABG-potilaat, jotka olivat valideja turvallisuusanalyysiin)					
Ryhmä	Koko aprotiniiniannos		Plasebo		Kerroinsuhde (95 % CI)
	n / N	%	n / N	%	
CABG yhteensä	65/2 249	2,9	55/2 164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Ensimmäinen CABG	36/1 819	2,0	39/1 785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Uusinta CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Farmakokinetiikka

Laskimoruiskeen jälkeen aprotiniini jakautuu nopeasti koko ekstrasellulaaritilaan, mikä johtaa alussa aprotiniinipitoisuuden alenemiseen plasmassa puoliintumisajan ollessa 0,3-0,7 tuntia. Myöhemmässä, terminaaliosassa eliminaatiovaiheessa (yli 5 tuntia annoksen jälkeen) puoliintumisaika on noin 5-10 tuntia.

Todennäköisesti istukka ei ole täysin aprotiniinia läpäisemätön, mutta läpäisy näyttää tapahtuvan erittäin hitaasti.

Metabolia, eliminaatio ja erittyminen

Aprotiniini metaboloituu munuaisissa pilkkoutumalla lyhyemmiksi peptideiksi tai aminohapoiksi lysosomeissa olevien entsyymien vaikutuksesta. Ihmisellä alle 5 % annoksesta erittyy muuttumattomana aprotiniinina virtsaan. ¹³¹I-aprotiniini-injektion jälkeen terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä 25-40 % radioaktiivisesti merkitystä aineesta erittyi 48 tunnin kuluessa inaktiivisina metaboliitteina virtsaan. Näillä metaboliiteilla ei ollut entsyymejä estävää vaikutusta.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty terminaalista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Tutkimukset potilailla, joiden munuaistoiminta oli heikentynyt, eivät tuoneet esille kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia tai ilmeisiä haittavaikutuksia. Tulokset eivät anna aihetta annosmuutoksiin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Akuutti toksisuus

Rotilla, marsuilla, kaneilla ja koirilla suuret (yli 150 000 KIU/kg) annokset aiheuttivat nopeasti ohimenevää voimakkuudeltaan vaihtelevaa verenpaineen laskua.

Lisääntymistoksisuus

Rotilla tehdyissä tutkimuksissa, joissa käytettiin i.v.-annoksia annokseen 80 000 KIU/kg/vrk saakka, ei havaittu emolle toksisia tai alkio- tai sikiötoksisia vaikutuksia. Vuorokausiannokset 100 000 KIU/kg saakka eivät häirinneet jälkeläisten kasvua ja kehitystä. Annokset 200 000 KIU/kg/vrk eivät vaikuttaneet teratogeenisesti. Kaneilla laskimoon annetut vuorokausiannokset 100 000 KIU/kg eivät antaneet viitteitä emolle toksisista, alkio- tai sikiötoksista tai teratogeenisistä vaikutuksista.

Mutageenisuus

Aprotiniinilla ei ole todettu olevan mutageenisia vaikutuksia salmonellassa/mikrosomissa ja *B. subtilis* DNA-vauriotestissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

[täytetään kansallisesti]

6.2 Yhteensopimattomuudet

[täytetään kansallisesti]

6.3 Kestoaika

[täytetään kansallisesti]

6.4 Säilytys

[täytetään kansallisesti]

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

<[täytetään kansallisesti]>

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Parenteraaliset lääkkeet on aina tarkastettava silmämääräisesti mahdollisten hiukkasten tai värimuutosten varalta ennen lääkkeen antoa. Mahdollisesti yli jäänyttä liuosta ei saa säilyttää myöhempää käyttöä varten.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

[täytetään kansallisesti]

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUSIMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

[täytetään kansallisesti]

PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

<Aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste>

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> antavan lääkärin tai kirurgin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen, vaikka kokemiasi haittavaikutuksia ei olisikaan mainittu tässä pakkausselosteessa.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä <aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste> on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta>
3. Miten <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. <Aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä <aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste> on ja mihin sitä käytetään

<Aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste> kuuluu antifibrinolyttisten eli verenhukkaa estävien lääkevalmisteiden ryhmään.

<Aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste> voi auttaa vähentämään sydänleikkauksen aikana ja jälkeen menettämäsi veren määrää. Sitä käytetään myös vähentämään verensiirtotarvetta sydänleikkauksen aikana ja sen jälkeen. Lääkäri/kirurgi on päättänyt, että <aprotiniinia sisältävästä lääkevalmiste> -hoidosta on sinulle hyötyä, koska sinulla on joko huomattavan verenhukan tai verensiirtotarpeen riski sinulle tehtävän sydämen ohitusleikkauksen vuoksi, jossa käytetään kehonulkoista verenkiertoa (sydänkeuhkokonetta).

Lääkäri hoitaa sinua aprotiniinilla harkittuaan huolellisesti hyötyjä ja haittoja sekä saatavilla olevia vaihtoehtoisia hoitomuotoja.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta>

Sinulle ei saa antaa <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta>,

- jos **olet allerginen aprotiniinille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos aprotiniinille spesifisen **IgG-vasta-ainetestin tulos on positiivinen**, mikä tarkoittaa suurentunutta riskiä saada vakavia allergisia reaktioita <aprotiniinia sisältävän lääkevalmistehoidon> yhteydessä.
- jos aprotiniinille spesifistä IgG-vasta-ainetestiä ei voida tehdä ennen hoitoa ja olet saanut tai sinun epäillään saaneen <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> viimeisen 12 kuukauden aikana.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin sinulle annetaan <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta>.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä koskee sinua, jotta hän pystyy päättämään <aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> sopivuuden sinulle:

- **Sinulla on munuaisten vajaatoiminta.** Jos sinulla on munuaissairaus, <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> saa käyttää ainoastaan silloin, kun siitä on lääkärin/kirurgin arvioinnin perusteella hyötyä.
- **Olet aiemmin saanut tai sinun epäillään saaneen aprotiniinia tai aprotiniinia sisältäviä fibriinikudosliimoja viimeisen 12 kuukauden aikana.**

Jos jokin näistä koskee sinua, lääkäri päättää, sopiiko <aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste> sinulle vai ei.

<Aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> annetaan ainoastaan, kun lääkäri on **ensin tehnyt verikokeet** määrittääkseen lääkkeen sopivuuden sinulle (esim. asianmukaisella aprotiniinille spesifisellä IgG-vasta-ainetestillä). Muussa tapauksessa muut lääkkeet saattavat sopia sinulle paremmin.

Sinua seurataan tarkasti lääkkeen mahdollisesti aiheuttamien allergisten reaktioiden varalta, ja lääkäri/kirurgi hoitaa kaikkia ilmeneviä oireita. Välineet ja lääkkeet mahdollisten vakavien allergisten reaktioiden ensiapua varten on aina pidettävä esillä <aprotiniinia sisältävä lääkevalmisteen> hoidon aikana.

Lapset ja nuoret

<Aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiailla lapsien hoidossa ei ole varmistettu.

Muut lääkevalmisteet ja <aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste>

Kerro lääkärille, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat joutua ottamaan muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille erityisesti, jos otat:

- veren hyytymien liuottamiseen käytettäviä lääkkeitä, kuten streptokinaasi, urokinaasi, alteplaasi (r-tPA)
- aminoglykosideja (antibiootteja, infektioiden hoitoon käytettäviä lääkkeitä).

On suositeltavaa, että lääkäri/kirurgi antaa leikkauksen aikana ja sen jälkeen <aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> lisäksi hepariinia (verenhiyeyttä estävä lääke). Lääkäri arvioi hepariiniannoksen perustuen verikokeittesi tuloksiin.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. Jos olet raskaana tai imetät, <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> tulee käyttää ainoastaan silloin, kun siitä on lääkärin/kirurgin arvioinnin perusteella hyötyä. Lääkäri keskustelee kanssasi tämän lääkkeen käytön riskeistä ja hyödyistä.

3. Miten <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> käytetään

Suosittelun annos aikuisille potilaille on:

Allergisten reaktioiden riskin vuoksi sinulle annetaan ensin pieni määrä (1 ml) <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> ennen leikkauksen aloittamista. Allergiaoireiden ehkäisyyn käytettyjä lääkkeitä (H₁- tai H₂-salpaajaa) voidaan antaa 15 minuuttia ennen <aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> -testiannosta.

Mikäli allergiaoireita ei ole ilmaantunut, sinulle annetaan 100-200 ml <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> 20-30 minuutin aikana ja sen jälkeen 25-50 ml/h (enintään 5-10 ml/min) leikkauksen loppuun saakka.

Sinulle ei yleensä anneta yli 700 ml <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> kerralla.

lääkille henkilöille tai munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole erityistä annossuositusta.

<Aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste> annetaan yleensä hitaasti injektiona tai infuusiona ("tippana") katetrin avulla suureen laskimoon ollessasi makuuasennossa.

Jos sinulle annetaan <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> enemmän kuin suositeltu annos <Aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> vaikutuksille ei ole olemassa spesifistä vasta-ainetta.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vaikka allergiset reaktiot ovat harvinaisia <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> ensimmäisen kerran saavilla potilailla, useamman kuin kerran <aprotiniinia sisältävää lääkevalmistetta> saavilla potilailla allergisten reaktioiden riski saattaa olla lisääntynyt. Allergisen reaktion oireita saattavat olla:

- **hengitysvaikeudet**
- **matala verenpaine**
- **kutina, ihottuma ja nokkosihottuma**
- **pahoinvointi.**

Jos jokin näistä ilmenee <aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> antamisen aikana, lääkäri/kirurgi keskeyttää lääkehoidon.

Muut haittavaikutukset ovat:

Melko harvinainen: saattaa vaikuttaa yhteen 100 potilaasta

- rintakipu (*sydänlihaskemia, sydänvaltimon tukkeutuminen, tromboosi*), sydäninfarkti (*myokardiaalinen infarkti*)
- sydämen nesteen kertyminen ympäröivään onteloon (*perikardiaalinen effuusio*)
- verihyytymä (*tromboosi*)
- munuaissairaus (*akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaistiehyiden kuolio*)
- vähävirtaisuus.

Harvinainen: saattaa vaikuttaa yhteen 1 000 potilaasta

- verihyytymä verisuonissa (*valtimoissa*)
- vakava allerginen reaktio (*anafylaktinen tai anafylaktoidinen reaktio*).

Hyvin harvinainen: saattaa vaikuttaa yhteen 10 000 potilaasta

- ihon turvotus injektiokohdassa tai sen ympärillä (injektio- ja infuusiokohdan reaktiot, infuusiokohdan (*trombo-*)*flebiitti*)
- verihyytymä keuhkoissa (*keuhkoembolia*)
- vakava verenhyytymishäiriö, joka johtaa kudonsvaurioon ja verenvuotoon (*disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio*)
- verenhyytymishäiriö (*koagulopatia*)
- vakava allerginen sokki (*anafylaktinen sokki*), joka saattaa olla henkeä uhkaava.

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös kaikkia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

5. <Aprotiniinia sisältävän lääkevalmisteen> säilyttäminen

[täytetään kansallisesti]

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä <aprotiniinia sisältävä lääkevalmiste> sisältää

[täytetään kansallisesti]

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

[täytetään kansallisesti]

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

[Ks. liite I - täytetään kansallisesti]

{Nimi ja osoite}

{tel}

{fax}

{e-mail}

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}> <{kuukausi VVVV}>

[täytetään kansallisesti]