

### **III Pielikums**

#### **Priekšlikumi formulējumam Zāļu apraksts un Lietošanas instrukcija**

**ZĀĻU APRAKSTS  
UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

< Aprotinīnu saturošas zāles >  
[Skatīt I pielikumu- aizpilda nacionāli]

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

[Aizpilda nacionāli]

## 3. ZĀĻU FORMA

[Aizpilda nacionāli]

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

Aprotinīns ir paredzēts profilaktiskai asins zuduma un asins pārliešanas nepieciešamības mazināšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem tiek veikta izolēta šuntēšana mākslīgās asinsrites apstākļos (t.i., koronāro artēriju šuntēšanas operācija, kas netiek kombinēta ar citu kardiovaskulāru operāciju) un kuriem pastāv liels masīva asins zuduma risks.

Aprotinīns jālieto tikai pēc rūpīgas ieguvumu un risku izvērtēšanas un, ņemot vērā, ka ir pieejami citi alternatīvas ārstēšanas veidi (skatīt 4.4 un 5.1 apakšpunktā).

### 4.2 Devas un lietošanas veids

#### Devas

Pirms aprotinīna nozīmēšanas var apsvērt aprotinīnspecifiskā IgG antivielu testa veikšanu (skatīt 4.3 apakšpunktā).

Pieaugušie:

Ņemot vērā alerģisku/anafilaktisku reakciju risku, visiem pacientiem vismaz 10 minūtes pirms pārējās devas lietošanas jāievada 1 ml (10 000 KIV) pārbaudes deva. Ja 1 ml pārbaudes deva ievadīta bez sarežģījumiem, var lietot terapeitisko devu. H<sub>1</sub> antagonistus un H<sub>2</sub> antagonistus drīkst lietot 15 minūtes pirms aprotinīna pārbaudes devas lietošanas. Jebkurā gadījumā lietošanas gatavībā jābūt anafilaktisku un alerģisku reakciju standarta neatliekamās terapijas līdzekļiem (skatīt 4.4 apakšpunktā).

1 - 2 miljonu KIV piesātinošo devu ievada lēnas intravenozas injekcijas vai infūzijas veidā 20 - 30 minūšu laikā pēc ievadnarkozes un pirms sternotomijas. Vēl 1 - 2 miljoni KIV jāpievieno mākslīgās asinsrites aparāta sūkņa uzpildīšanas šķīdumam. Lai, pievienojot sūkņa uzpildīšanas šķīdumam, izvairītos no fizikālas aprotinīna un heparīna nesaderības, katrs līdzeklis jāpievieno sūkņa šķīduma recirkulācijas laikā, lai nodrošinātu atbilstošu izšķīšanu pirms samaisīšanas ar citu komponentu.  
Sākotnējai *bolus* infūzijai seko ilgstoša infūzija pa 250 000 - 500 000 KIV/h līdz operācijas beigām.

Parasti kopējais ārstēšanas kurss laikā ievadītais aprotinīna daudzums nedrīkst pārsniegt 7 miljonus KIV.

#### *Pediātriskā populācija*

Aprotinīna drošība un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pieejamā klīniskā pieredze liecina, ka pacientiem ar pavājinātu nieru darbību nav nepieciešama speciāla devas pielāgošana.

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav nepieciešama speciāla devas pielāgošana.

### *Gados vecāki pacienti*

Nav saņemti klīniskie ziņojumi par atšķirīgu atbildes reakciju gados vecākiem pacientiem.

### Lietošanas veids

Aprotinīns jāievada, izmantojot centrālo venozo katetru. Šo lūmenu nedrīkst izmantot jebkādu citu zāļu ievadīšanai. Ja tiek izmantots daudzlūmenu centrālais katetrs, nav nepieciešams atsevišķs katetrs.

Aprotinīns pacientiem jāievada tikai guļus stāvoklī un lēni (maksimāli 5 - 10 ml/min) intravenozas injekcijas vai īslaicīgas infūzijas veidā.

### **4.3 Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1 apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacientiem ar pozitīvu aprotinīnspecifisko IgG antivielu testu ir palielināts anafilaktisko reakciju risks aprotinīna terapijas laikā. Tādēļ šiem pacientiem aprotinīna ievadīšana ir kontrindicēta. Gadījumā, ja pirms terapijas nav iespējams veikt aprotinīnspecifisko IgG antivielu testu, aprotinīna ievadīšana ir kontrindicēta pacientiem, kuriem, iespējams, pēdējo 12 mēnešu laikā ir ticis pielietots aprotinīns, tai skaitā fibrīna sīlanta izstrādājumi.

### **4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

**Aprotinīnu nedrīkst izmantot, ja koronāro artēriju šuntēšanas (CABG – *coronary artery bypass graft*) operācija tiek kombinēta ar citu kardiovaskulāru operāciju, jo nav pietiekoši daudz datu, kas apstiprinātu aprotinīna lietošanu citu kardiovaskulāru procedūru gadījumā.**

#### *Laboratoriska asins koagulācijas kontrole mākslīgās asinsrites laikā*

Aprotinīns nav līdzeklis, kas samazina nepieciešamību pēc heparīna lietošanas, un aprotinīna terapijas laikā ir svarīgi uzturēt pietiekamu antikoagulāciju ar heparīnu. Pacientiem, kuri ārstēšanā saņēmuši aprotinīnu, operācijas laikā un pāris stundas pēc operācijas paredzama parciālā tromboplastīna laika (PTL) un ar celītu noteiktā aktivētā asins recēšanas laika (celīta ARL) pieaugums. **Tādēļ, lai nodrošinātu pietiekamu antikoagulāciju ar heparīnu, nevajadzētu izmantot parciālo tromboplastīna laiku (PTL). Pacientiem, kuriem mākslīgās asinsrites laikā tiek izmantota aprotinīna terapija, pietiekamas antikoagulācijas nodrošināšanai ieteicams izmantot vienu no šādām trīs metodēm: aktivēto asins recēšanas laiku (ARL), fiksētu heparīna devu vai heparīna titrēšanu (skatīt turpmāk). Ja pietiekamas antikoagulācijas nodrošināšanai izmanto aktivēto asins recēšanas laiku (ARL), aprotinīna terapijas laikā minimālais ieteicamais celīta ARL ir 750 sekundes vai kaolīna ARL – 480 sekundes, neatkarīgi no hemodilūcijas un hipotermijas ietekmes.**

#### *Papildu piezīme par lietošanu ekstrakorporālās asinsrites gadījumā*

Pacientiem, kuriem mākslīgās asinsrites laikā tiek izmantota aprotinīna terapija, pietiekamas antikoagulācijas nodrošināšanai ieteicams izmantot kādu no šīm metodēm:

- Aktivētas asins recēšanas laiks (ARL)

ARL nav standartizēts koagulācijas tests, un dažādus testa veidus aprotinīna klātbūtne ietekmē dažādi. Testu ietekmē arī dažādi atšķaidīšanas efekti un temperatūra mākslīgās asinsrites laikā. Novērots, ka uz kaolīnu balstītu ARL aprotinīns nepalielina tādā pašā apjomā kā uz diatomītzemi balstītu (celīta) ARL. Lai gan protokoli atšķiras, aprotinīna klātbūtnē ieteicamais minimālais celīta ARL ir 750 sekundes un kaolīna ARL – 480 sekundes, neatkarīgi no hemodilūcijas un hipotermijas ietekmes. Konsultējieties ar ARL testa ražotāju par testa interpretāciju aprotinīna klātbūtnē.

- Fiksēta heparīna deva

Standarta heparīna piesātinošai devai, ko ievada pirms sirds kanilācijas, un heparīna daudzumam, ko pievieno mākslīgās asinsrites kontūra uzpildīšanas tilpumam, kopumā jābūt vismaz 350 SV/kg. Papildus heparīns fiksētas devas shēmā jāievada, ņemot vērā pacienta ķermeņa masu un mākslīgās asinsrites ilgumu.

- Heparīna koncentrācijas noteikšana

Protamīna titrēšana ir metode, ko neietekmē aprotinīns, un to var lietot, lai noteiktu heparīna koncentrāciju. Ar protamīna titrēšanu nosaka atbildes reakciju pret heparīnu devu pirms aprotinīna ievadīšanas, lai noteiktu heparīna piesātināto devu. Papildus heparīns jānozīmē, ņemot vērā heparīna koncentrāciju, kas noteikta ar protamīna titrēšanu. Heparīna koncentrācija mākslīgās asinsrites laikā nedrīkst samazināties zem 2,7 V/ml (2,0 mg/kg) vai zemāka par koncentrāciju, kas noteikta ar atbildes reakciju pret heparīnu, testā, kas veikts pirms aprotinīna ievadīšanas.

Ar aprotinīnu ārstētiem pacientiem pēc mākslīgās asinsrites pārtraukšanas heparīna neitralizēšana ar protamīnu jāveic, balstoties uz fiksētu devu attiecībā pret izmantotā heparīna daudzumu, vai tā jākontrolē ar protamīna titrēšanas metodi.

Svarīgi: aprotinīns nav līdzeklis, kas samazina nepieciešamību pēc heparīna lietošanas.

#### Transplantāta konservācija

Transplantāta konservācijai nedrīkst izmantot asinis, kas ņemtas no centrālās infūzijas līnijas.

#### Atkārtota aprotinīna ievadīšana

Aprotinīna lietošanas gadījumā, īpaši pacientiem, kuri iepriekš jau saņēmuši aprotinīnu (tai skaitā aprotinīnu saturošus fibrīna silantus), uzmanīgi jāizvērtē riska/ieguvuma attiecība iespējamo alerģisko reakciju dēļ (skatīt arī 4.3 un 4.8 apakšpunktā). Lai gan lielākā daļa anafilaktisko reakciju notiek, atkārtoti ievadot aprotinīnu pirmo 12 mēnešu laikā, tomēr ir saņemti arī ziņojumi par atsevišķiem anafilakses gadījumiem, kas novēroti, atkārtoti ievadot aprotinīnu vēlāk nekā 12 mēnešus pēc iepriekšējās lietošanas reizes.

Aprotinīna terapijas laikā jābūt viegli pieejamiem alerģisku un anafilaktisku reakciju standarta neatliekamās terapijas līdzekļiem.

#### Alerģisko reakciju iespējamības izvērtēšana

Visiem pacientiem, kuri tiek ārstēti ar aprotinīnu, vispirms jāievada pārbaudes deva, lai novērtētu alerģisko reakciju iespējamību (skatīt 4.2 apakšpunktā). Aprotinīna pārbaudes deva jāievada tikai, ja ir pieejami līdzekļi un aprīkojums akūtu anafilaktisku reakciju novēršanai.

#### Nieru darbības traucējumi

Nesen veiktu novērojuma pētījumu rezultāti liecina, ka aprotinīns var izraisīt nieru darbības traucējumus, īpaši pacientiem, kuriem tie bijuši jau iepriekš. Veicot visu placebo kontrolēto pētījumu apkopoto analīzi par pacientiem, kuriem veikta koronāro artēriju šuntēšana (CABG – *coronary artery bypass graft*), pacientiem, kuri saņēmuši aprotinīna terapiju, konstatēta paaugstināta seruma kreatinīna koncentrācija >0,5 mg/dl, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli (skatīt 5.1 apakšpunktā). Tāpēc pacientiem ar nieru darbības traucējumiem vai to riska faktoriem (piemēram, vienlaicīgu aminoglikozīdu lietošanu) pirms aprotinīna ievadīšanas ieteicams rūpīgi izvērtēt tā lietošanas riska/ieguvuma attiecību.

Pacientiem, kuriem aprotinīna terapija izmantota krūšu daļas aortas operācijas laikā ar mākslīgo asinsriti un asinsrites apturēšanu dziļas hipotermijas apstākļos, ziņots par palielinātu nieru mazspējas un mirstības sastopamību salīdzinājumā ar atbilstoša vecuma vēsturisko kontroles grupu. Jānodrošina atbilstoša antikoagulācija ar heparīnu (skatīt arī iepriekš).

#### Mirstība

Informācija par mirstību randomizētajos klīniskajos pētījumos ir aprakstīta 5.1 apakšpunktā.

Dažos novērojošos nerandomizētos pētījumos (piem., *Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008*) ziņots par saistību starp aprotinīna lietošanu un palielinātu mirstību, bet citos nerandomizētos pētījumos šāda saistība nav novērota (piem., *Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009*). Šajos pētījumos aprotinīns parasti tika ievadīts pacientiem, kuriem pirms operācijas pastāvēja vairāk nāves riska faktoru, nekā pacientiem citās terapijas grupās.

Vairumā pētījumu netika pienācīgi ņemtas vērā šīs riska faktoru sākotnējās atšķirības, un šo riska faktoru ietekme uz rezultātiem nav zināma. Tādēļ šo novērojošo pētījumu interpretācija ir ierobežota, un saistību starp aprotinīna lietošanu un palielināto mirstību nav iespējams ne apstiprināt, ne noliegt. Tādējādi aprotinīnu drīkst lietot tikai atsevišķās CABG operācijās pēc rūpīgas iespējamo risku un ieguvumu izvērtēšanas.

*Fergusson et al* publikācijā 2008. gadā tika analizēti dati no randomizēta kontrolēta pētījuma Asins konservācija randomizētā pētījumā, izmantojot antifibrinolītiskus līdzekļus (BART – *Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*), un tika ziņots par palielinātu mirstības rādītāju aprotinīna grupas pacientiem salīdzinājumā ar pacientiem, kuri ārstēšanā saņēma

traneksamīnskābi vai aminokapronskābi. Tomēr vairāku metodoloģisko atšķirību dēļ nav iespējams izdarīt skaidrus secinājumus par kardiovaskulāro risku, pamatojoties uz BART pētījuma rezultātiem.

#### 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aprotinīnam piemīt no devas atkarīga nomācoša ietekme uz trombolītisko līdzekļu, piemēram, streptokināzes, urokināzes, alteplāzes (r-tPA), darbību.

Aprotinīns var izraisīt nieru darbības traucējumus, īpaši pacientiem ar iepriekšējiem nieru darbības traucējumiem. Aminoglikozīdu lietošana ir nieru darbības traucējumu riska faktors.

#### 4.6 Fertilitāte, grūtniecība un zīdīšanas periods

##### Grūtniecība

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu ar grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par teratogēnu vai cita veida embriotoksisku aprotinīna iedarbību.

Aprotinīnu drīkst lietot grūtniecības laikā tikai tad, ja iespējamais ieguvums ir nozīmīgāks par iespējamo risku. Smagu blakusparādību (piemēram, anafilaktiska reakcija, sirds apstāšanās u.c.) un tām sekojošu terapeitisku pasākumu gadījumā riska/ieguvuma izvērtēšanā jāņem vērā iespējamais augļa bojājums.

##### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai aprotinīns izdalās cilvēka pienā. Tomēr, tā kā aprotinīnam nepiemīt biopieejamība pēc iekšķīgas lietošanas, nav paredzams, ka pienā sastopamām zālēm varētu būt sistēmiska iedarbība uz bērnu, kas tiek barots ar krūti.

##### Fertilitāte

Nav atbilstošu un labi kontrolētu pētījumu par vīriešu vai sieviešu fertilitāti.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav piemērojama.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

##### *Drošības profila kopsavilkums*

Aprotinīna drošība izvērtēta vairāk nekā četrdesmit piecos II un III fāzes pētījumos, kuros piedalījās vairāk nekā 3 800 pacienti, kuriem bija lietots aprotinīns. Kopumā apmēram 11% pacientu, kuri saņēma aprotinīnu, attīstījās nevēlamas blaknes. Visnopietnākā nevēlamā blakne bija miokarda infarkts. Nevēlamās blaknes jāinterpretē, ņemot vērā ķirurģisko iejaukšanos.

##### *Nevēlamo blakņu kopsavilkums tabulas veidā*

Zemāk tabulā uzskaitītas nevēlamās zāļu izraisītās blaknes (NZB) no visiem placebo kontrolētiem klīniskiem pētījumiem ar aprotinīnu, kas sakārtotas pēc *CIOMS III* biežuma kategorijām (aprotinīns n=3 817 un placebo n=2 682; statuss: 2005. gada aprīlis).

Sastopamības biežums definēts šādi:

Bieži:  $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$

Retāk:  $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$

Reti:  $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$

Ļoti reti:  $< 1/10\ 000$

Nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

MedDRA standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>			Alerģiska reakcija Anafilaktiska/ anafilaktoīda reakcija	<b>Anafilaktiskais šoks (iespējams, dzīvībai bīstams)</b>
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>				<b>Diseminēta intravazālā koagulācija Koagulopātija</b>
<b>Sirds funkcijas traucējumi</b>		Miokarda išēmija Koronāra oklūzija/ tromboze Miokarda infarkts Izsvīdums perikardā		
<b>Asinsvadu sistēmas traucējumi</b>		Tromboze	Arteriāla tromboze (un tās orgāniem specifiskās izpausmes, kas var skart dzīvībai būtiski svarīgus orgānus, piemēram, nieres, plaušas vai galvas smadzenes)	<b>Plaušu embolija</b>
<b>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</b>		Oligūrija Akūta nieru mazspēja Nieru tubulāra nekroze		
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā</b>				Reakcijas injekcijas un infūzijas vietā (Trombo-) flebīts infūzijas vietā

- NZB, par kurām ziņots pēcreģistrācijas ziņojumos, attēlotas **treknrakstā** un **kursivā**

#### *Atsevišķu nevēlamo blakņu apraksts*

**Alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas** ir retas pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši aprotinīnu. Atkārtotas lietošanas gadījumā alerģisku/anafilaktisku reakciju sastopamība var sasniegt 5% līmeni. Retrospektīvs pārskats liecina, ka alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas sastopamība pēc atkārtotas lietošanas palielinās, ja zāles tiek lietotas atkārtoti 6 mēnešu laikā pēc pirmās lietošanas (5,0% atkārtotai lietošanai 6 mēnešu laikā un 0,9% atkārtotai lietošanai vēlāk nekā pēc 6 mēnešiem). Retrospektīvs pārskats liecina, ka smagu anafilaktisku reakciju pret aprotinīnu sastopamība var palielināties vēl vairāk, ja pacientiem zāles 6 mēnešu laikā tiek lietotas atkārtoti vairāk nekā 2 reizes. Pat ja otrreizēja aprotinīna lietošana neizraisīja simptomus, turpmāka lietošana var izraisīt smagas alerģiskas reakcijas vai anafilaktisku šoku, ļoti retos gadījumos ar letālu iznākumu.



Alerģisku/anafilaktisku reakciju simptomi var būt šādi:

Elpošanas sistēma: bronhiālā astma (bronhu spazmas)  
Sirds un asinsvadu sistēma: hipotensija  
Āda un tās derivāti: nieze, izsitumi, nātrene  
Gremošanas sistēma: slikta dūša

Ja injekcijas vai infūzijas laikā rodas alerģiskas reakcijas, ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc. Var būt nepieciešama standarta neatliekamā terapija, t.i., adrenalīns/epinefrīns, šķidruma aizstājterapija un kortikosteroīdi.

### Sirds un asinsvadu sistēma

Analizējot visu placebo kontrolēto pētījumu apkopotos datus, konstatēts, ka pētnieka ziņoto miokarda infarktu (MI) biežums ir 5,8% aprotinīna grupā salīdzinājumā ar 4,8% placebo grupā. Atšķirība starp grupām ir 0,98% (aprotinīns n=3817 un placebo n=2682; statuss: 2005. gada aprīlis).

MI biežuma palielināšanās tendence saistībā ar aprotinīnu tika novērota dažos pētījumos, turpreti citi pētījumi liecināja par sastopamības biežuma samazināšanos salīdzinājumā ar placebo grupu.

### Mirstība

Informāciju par mirstības risku, kas saistīts ar aprotinīna lietošanu, skatīt 4.4 apakšpunktā.

## 4.9 Pārdozēšana

Specifiska antidota nav.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: hemostatiski līdzekļi, proteīnāzes inhibitori, ATĶ kods: B02AB01

Aprotinīns ir plaša spektra proteāzes inhibitors ar antifibrinolītiskām īpašībām. Veidojot atgriezeniskus stoikiometriskus enzīma-inhibitora kompleksus, aprotinīns darbojas kā cilvēka tripsīna, plazmīna, plazmas kalikreīna un audu kalikreīna inhibitors, tādējādi kavējot fibrinolīzi. Tas inhibē arī koagulācijas kontakta fāzes aktivāciju, kas gan ierosina koagulāciju, gan veicina fibrinolīzi.

Apkopotie globālie dati par placebo kontrolētiem pētījumiem, kas ietvēra pacientus, kuriem tika veikta koronāro artēriju šuntēšana, liecināja, ka seruma kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās >0,5 mg/dl salīdzinājumā ar sākotnējo koncentrāciju pirms operācijas, bija statistiski biežāka pacientu grupā, kas saņēma pilnu aprotinīna devu 9% (185/2047) salīdzinājumā ar 6,6% (129/1957) placebo grupā; krusteniskā attiecība 1,41 (1,12 - 1,79). Vairumā gadījumu pēcoperācijas nieru darbības traucējumi nebija smagi un bija atgriezeniski. Seruma kreatinīna koncentrācijas paaugstināšanās >2,0 mg/dl biežums, salīdzinot ar sākotnējo koncentrāciju gan pilnas aprotinīna devas grupā, gan placebo grupā, bija līdzīgs (1,1% salīdzinājumā ar 0,8%); krusteniskā attiecība 1,16 (0,73 - 1,85) (skatīt 4.4 apakšpunktā).

Hospitālā mirstība randomizētajos klīniskajos pētījumos ir apkopota turpmākajā tabulā:

#### Hospitālā mirstība randomizētajos klīniskajos pētījumos (populācija: visi globālie CABG pacienti, kas atbilda drošības izvērtēšanas kritērijiem)

Populācija	Aprotinīns, pilna deva		Placebo		Krusteniskā attiecība (95% TI)
	n/N	%	n/N	%	
Visi CABG pacienti	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primāra CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Atkārtota CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

### 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas injicēšanas notiek ātra aprotinīna izplatīšanās kopējā ekstracelulārā telpā, izraisot sākotnējo aprotinīna koncentrācijas mazināšanos plazmā ar 0,3 - 0,7 stundu pusperiodu. Vēlāk

(t.i., 5 stundas pēc devas lietošanas) iestājas terminālā eliminācijas fāze, kad pusperiods ir aptuveni 5 - 10 stundas.

Placenta, iespējams, nav pilnīgi necaurlaidīga pret aprotinīnu, bet tās šķērsošana notiek ļoti lēnām.

Metabolisms, eliminācija un izvadišana

Aprotinīna molekula tiek metabolizēta par īsākiem peptīdiem vai aminoskābēm lizosomu darbības rezultātā nierēs. Cilvēkam ar urīnu izdalās mazāk nekā 5% no devas aktīvā aprotinīna. Pēc <sup>131</sup>I-aprotinīna injicēšanas veseliem brīvprātīgajiem 25 - 40% iezīmētās vielas izdalījās ar urīnu 48 stundu laikā metabolītu veidā. Šiem metabolītiem nepiemita enzīmu nomācoša darbība.

Pacientiem ar terminālu nieru mazspēju farmakokinētikas pētījumi nav veikti. Pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem neliecināja par klīniski nozīmīgām farmakokinētikas pārmaiņām vai acīmredzamām blakusparādībām. Īpaša devas pielāgošana nav nepieciešama.

### 5.3 Preklīniskie dati par drošumu

#### *Akūta toksicitāte*

Žurkām, jūrascūciņām, trušiem un suņiem lielu devu (>150 000 KIV/kg) injicēšana ātri izraisīja dažādas pakāpes asinsspiediena pazemināšanos, kas ātri izzuda.

#### *Reproduktīvā toksicitāte*

Pētījumos ar žurkām intravenozas dienas devas līdz 80 000 KIV/kg neizraisīja toksicitāti mātītei, embriotoksicitāti vai fetotoksicitāti. Dienas devas līdz 100 000 KIV/kg neietekmēja žurku mazuļu augšanu un attīstību, un 200 000 KIV/kg dienas devas nedarbojās teratogēni. Trušiem, ievadot intravenozi 100 000 KIV/kg devu dienā, nekonstatēja toksisku ietekmi uz mātīti, embriotoksicitāti, fetotoksicitāti vai teratogenitāti.

#### *Mutagēnās īpašības*

Aprotinīnam konstatēta negatīva mutagēnā atbildreakcija salmonellu/mikrosomu un *B. subtilis* DNS bojājumu sistēmā.

## 6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

### 6.1 Palīgvielu saraksts

[Aizpilda nacionāli]

### 6.2 Nesaderība

[Aizpilda nacionāli]

### 6.3 Uzglabāšanas laiks

[Aizpilda nacionāli]

### 6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

[Aizpilda nacionāli]

### 6.5 Iepakojuma veids un saturs

[Aizpilda nacionāli]

### 6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms ievadīšanas zāles parenterālai lietošanai vizuāli jāpārbauda, vai tās nesatur kādas daļiņas un vai nav krāsas pārmaiņas. Šķīdumu atlikumus nedrīkst uzglabāt turpmākai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## 7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}  
<{tel.}>  
<{fakss}>  
<{e-pasts}>

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

[Aizpilda nacionāli]

**9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

[Aizpilda nacionāli]

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

[Aizpilda nacionāli]

## **LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

< Aprotinīnu saturošas zāles >

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

### **Pirms zāļu ievadīšanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam/ķirurgam, kurš ievada < Aprotinīnu saturošas zāles >.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir < Aprotinīnu saturošas zāles > un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas jāzina pirms Aprotinīnu saturošu zāļu ievadīšanas
3. Kā lietot < Aprotinīnu saturošas zāles >
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt < Aprotinīnu saturošas zāles >
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

### **1. Kas ir < Aprotinīnu saturošas zāles > un kādam nolūkam tās lieto**

< Aprotinīnu saturošas zāles > pieder zāļu grupai, ko sauc par antifibrinolītiskiem līdzekļiem, t.i., zālēm, kas novērš asins zudumus.

< Aprotinīnu saturošas zāles > var palīdzēt samazināt asins zudumu sirds operācijas laikā un pēc tās. To izmanto arī, lai samazinātu nepieciešamību pārliet asinis sirds operācijas laikā un pēc tās. Ārsts/ķirurgs uzskata, ka Jūs varētu gūt labumu no Aprotinīnu saturošu zāļu terapijas, jo Jums ir vai nu palielināts liela asins zuduma risks, jo Jums tiks veikta sirds šuntēšanas operācija, izmantojot mākslīgo asinsriti (mākslīgās asinsrites aparātu).

Ārsts ievadīs aprotinīnu pēc rūpīgas ieguvumu un risku izvērtēšanas un ņemot vērā alternatīvu ārstēšanas veidu pieejamību.

### **2. Kas jāzina pirms Aprotinīnu saturošu zāļu ievadīšanas**

#### **Jums nedrīkst ievadīt < Aprotinīnu saturošas zāles >**

- ja Jums ir **alerģija pret Aprotinīnu saturošām zālēm** vai kādu citu (6. sadaļā minēto) šo zāļu sastāvdaļu,
- ja Jums ir **pozitīvs aprotinīnspecifiskā IgG antivielu** tests, kas liecina par palielinātu alerģiskas reakcijas risku pret Aprotinīnu saturošām zālēm,
- ja pirms ārstēšanas nav iespējams veikt aprotinīnspecifisko IgG antivielu testu un Jūs pēdējo 12 mēnešu laikā esat lietojis < Aprotinīnu saturošas zāles > vai Jums šķiet, ka esat lietojis šīs zāles.

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

#### **Pirms Aprotinīnu saturošu zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu.**

**Ja kāds no turpmāk minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jums, pastāstiet to ārstam,** lai viņš/viņa varētu vieglāk izlemt, vai < Aprotinīnu saturošas zāles > ir Jums piemērotas:

- **Jums ir nieru darbības traucējumi.** Ja Jums ir nieru darbības traucējumi, < Aprotinīnu saturošas zāles > drīkst lietot tikai tad, ja ārsts/ķirurgs uzskata, ka tas dos labumu.
- **Ja pēdējo 12 mēnešu laikā esat lietojis aprotinīnu vai aprotinīnu saturošus fibrīna silantus vai Jums šķiet, ka esat lietojis šīs zāles.**

Ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums, ārsts izlems, vai < Aprotinīnu saturošas zāles > ir Jums piemērotas.

< Aprotinīnu saturošas zāles > ievada tikai tad, ja ārsts **iepriekš** ir veicis **asins analīzes**, lai noteiktu, vai esat piemērots ārstēšanai (piem., atbilstošu aprotinīnspecifisko IgG antivielu testu), pretējā gadījumā Jums var būt piemērotākas citas zāles.

**Jūs rūpīgi uzraudzīs, vai Jums neattīstās alerģiska reakcija pret zālēm**, un ārsts/ķirurgs novērsīs jebkādas iespējamās simptomus. Aprotinīnu saturošu zāļu terapijas laikā lietošanas gatavībā jābūt standarta neatliekamās terapijas līdzekļiem smagu alerģisku reakciju ārstēšanai.

### **Bērni un pusaudži**

Drošība un efektivitāte, lietojot < Aprotinīnu saturošas zāles > bērniem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta.

### **Citas zāles un < Aprotinīnu saturošas zāles >**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot.

Īpaši ārstam jāpastāsta, ja lietojat:

- zāles, ko izmanto asins recekļu šķīdināšanai, piemēram, streptokināzi, urokināzi, alteplāzi (r-tPA);
- aminoglikozīdus (antibiotikas – zāles, ko izmanto infekciju ārstēšanai).

Papildus Aprotinīnu saturošu zāļu ievadīšanai pirms operācijas un operācijas laikā ārstam/ķirurgam ieteicams ievadīt heparīnu (zāles, ko izmanto asins recekļu veidošanās novēršanai). Ārsts izvērtēs heparīna devu, pamatojoties uz Jūsu asins analīžu rezultātiem.

### **Grūtniecība un zīdīšanas periods**

Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu. Ja Jums iestājusies grūtniecība vai barojat bērnu ar krūti, < Aprotinīnu saturošas zāles > drīkst lietot tikai tad, ja ārsts/ķirurgs uzskata, ka tas dos labumu. Ārsts ar Jums pārrunās šo zāļu lietošanas riskus un ieguvumus.

## **3. Kā lietot < Aprotinīnu saturošas zāles >**

### Pieaugušajiem pacientiem ieteicamas šādas devas:

Pirms operācijas uzsākšanas Jums ievadīs nelielu Aprotinīnu saturošu zāļu daudzumu (1 ml), lai pārbaudītu, vai Jums nav alerģijas pret Aprotinīnu saturošām zālēm. 15 minūtes pirms Aprotinīnu saturošo zāļu pārbaudes devas ievadīšanas var ievadīt zāles, kas novērš alerģijas simptomus (H<sub>1</sub> antagonistu un H<sub>2</sub> antagonistu).

Ja alerģijas simptomus nenovēros, 20 līdz 30 minūšu laikā ievadīs 100 - 200 ml < Aprotinīnu saturošas zāles >, un pēc tam līdz operācijas beigām ievadīs 25 - 50 ml stundā (maksimāli 5 - 10 ml/min).

Kopumā vienā ievadīšanas reizē Jums ievadīs ne vairāk kā 700 ml < Aprotinīnu saturošas zāles >.

Nav īpašu devas ieteikumu gados veciem pacientiem vai pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

< Aprotinīnu saturošas zāles > Jums parasti ievadīs guļus stāvoklī lēnas injekcijas vai infūzijas (piliņot) veidā caur katetru, kas ievietots lielā organisma vēnā.

### **Ja Jums ievada vairāk < Aprotinīnu saturošas zāles > nekā ieteicamā deva**

Nav īpašas vielas, kas novērstu Aprotinīnu saturošo zāļu radīto iedarbību.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lai gan alerģiskas reakcijas pacientiem, kuri pirmo reizi lieto < Aprotinīnu saturošas zāles >, novēro reti, alerģiskas reakcijas sastopamība palielinās pacientiem, kuri < Aprotinīnu saturošas zāles > saņēmuši vairāk nekā vienu reizi. Alerģiskas reakcijas simptomi var būt šādi:

- **apgrūtināta elpošana,**
- **pazemināts asinsspiediens,**
- **nieze, izsitumi un nātrene,**

- **slikta dūša.**

Ja Aprotinīnu saturošo zāļu ievadīšanas laikā parādīsies kāds no šiem simptomiem, ārsts/ķirurgs pārtrauks zāļu ievadīšanu.

Citas novērotās blakusparādības

**Retāk:** var skart līdz 1 pacientu no 100

- sāpes krūtīs (*miokarda išēmija, koronāra oklūzija/tromboze*), sirdslēkme (*miokarda infarkts*);
- šķidruma noplūde uz sirds aptverošu dobumu (*izsvīdums perikardā*);
- asins recekļa veidošanās (*tromboze*);
- nieru slimība (*akūta nieru mazspēja, renāla tubulāra nekroze*);
- izdalās mazāk urīna nekā parasti.

**Reti:** var skart līdz 1 pacientu no 1 000

- asins receklis asinsvados (*artērijās*);
- smaga alerģiska reakcija (*anafilaktiska/anafilaktoīda reakcija*).

**Ļoti reti:** var skart līdz 1 pacientu no 10 000

- pietūkums ādas injekcijas vietā vai ap to (reakcijas injekcijas un infūzijas vietā, (*trombo-*) *flebīts* infūzijas vietā);
- asins receklis plaušās (*plaušu embolija*);
- smagi asinsreces traucējumi, kas izraisa audu bojājumu un asiņošanu (*diseminēta intravazāla koagulācija*);
- asins nespēja normāli sarecēt (*koagulopātija*);
- smags alerģisks šoks (*anafilaktiskais šoks*), kas ir potenciāli dzīvībai bīstams.

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas.

## 5. Kā uzglabāt < Aprotinīnu saturošas zāles >

[Aizpilda nacionāli]

## 6. Iepakojuma saturs un cita informācija

**Ko < Aprotinīnu saturošas zāles > satur**

[Aizpilda nacionāli]

**Aprotinīnu saturošo zāļu ārējais izskats un iepakojums**

[Aizpilda nacionāli]

**Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs**

[Skatīt I pielikumu – aizpilda nacionāli]

{Nosaukums un adrese}

<{tel.}>

<{fakss}>

<{e-pasts}>

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta <{MM/GGGG}> <{mēnesis GGGG}>**

[Aizpilda nacionāli]