

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trasylo1 10 000 KIU/ml injektio- ja infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

50 ml sisältää 500 000 KIU:ta* (= 277,8 Ph.Eur.U, = n. 70 mg) aprotiniinia.

*KIU = Kallikrein Inhibitor Units

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio- ja infuusioneste, liuos.

Kirkas ja väritön liuos.

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

Aprotiniinia saavat määrätä vain erikoislääkärit, joilla on kokemusta sepelvaltimoleikkauspotilaiden hoidosta.

Annostus

Asianmukaista aprotiniinille spesifistä IgG-vasta-ainetestistä 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 terapeutisella 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).

Aloituseräannoksena annetaan 1 - 2 mlj. KIU:ta hitaana injektiona tai infuusiona laskimoon 20 - 30 minuutin

kuluessa anestesian antamisen 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 valmistettu.

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 fibriinikudosliimavalmisteet) 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 turvattu aprotiniinihoidon aikana. Aprotiniinilla hoidetuilla potilailla odotetaan ilmenevän osittaisen tromboplastiiniajan (PTT) ja seliitillä

aktivoitujen hyötymisaajan (seliitti-ACT) nousua leikkauksen aikana ja leikkauksen jälkeisinä tunteina. **Siksi osittainen tromboplastiiniaika (PTT) ei sovellu hepariinilla aikaansaadun antikoagulaation seurantaan. Potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta aprotiniinihoidon yhteydessä, suositellaan riittävän antikoagulaation ylläpitämiseen jotakin seuraavasta kolmesta menetelmästä: aktivoitu hyötymisaika (ACT), hepariinin vakioannos tai hepariinin titraaminen (ks. jäljempänä). Jos riittävän antikoagulaation ylläpidossa käytetään aktivoitua hyötymisaikaa (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 ekstrakorporeaalisena kierron aikana

Aprotiniinia saavilla potilailla, joilla käytetään sydänkeuhkokonetta, on riittävä antikoagulaatiovaikutus turvattu jollain seuraavista tavoista:

- Aktivoitu hyötymisaika, ACT

ACT-testi ei ole standardoitu hyötymisaikatesti, ja aprotiniinin läsnäolo vaikuttaa eri ACT-testeihin eri tavalla. Lisäksi testitulokseen vaikuttavat erilaiset laimenemistekijät ja sydänkeuhkokoneen käytön aikainen lämpötila. Kokemus on osoittanut, että aprotiniini ei lisää testissä saatua aktivoitua hyötymisaikaa yhtä paljon, jos pinta-aktiivisena aineena käytetään kaoliinia, kun jos pinta-aktiivisena aineena käytetään seliittiä. Vaikka standardoitu menetelytapaa 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 määräväleihin lisäpotilaan painon ja sydänkeuhkokoneen käyttöajan mukaan.

- Hepariinitason määrittäminen

Aprotiniini ei vaikuta protamiinilla titraamalla suoritettujen hepariinitason määrittämiseen. Hepariinitason määrittäminen protamiinititrauksella on tehtävä ennen aprotiniinin antoa, jotta saataisiin selville tarvittava hepariinin aloitusannos. Leikkauksen aikana annetaan lisäpotilaan 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.

Verisuonisiirännäisen säilytys

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

Uudelleenaltistus aprotiniinille

Aprotiniinin antaminen vaatii huolellisen riski-hyötyanalyysin etenkin annettaessa valmistetta sellaisille potilaille, jotka ovat aikaisemmin saaneet aprotiniinia (mukaan lukien aprotiniinia sisältävät fibriniiliimat), 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 aminoglykosidihoido).

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 kontroleihin 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, Olenchok 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 jos potilailla on aikaisemmin ollut munuaisten vajaatoimintaa. Aminoglykosidit ovat munuaisten vajaatoiminnan riskitekijä.

4.6. Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Raskauden aikana aprotiniinia saa käyttää vain, jos hoidosta mahdollisesti saatava hyöty arvioidaan mahdollista riskiä suuremmaksi. 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, erittykö 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

Yhteenveto turvallisuudesta

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

Yhteenveto 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
Immuuni-järjestelmä			Allerginen reaktio, Anafylaktinen/ anafylaktoidi reaktio	<i>Anafylaktinen sokki (saattaa olla henkeä uhkaava)</i>
Veri ja imukudos				<i>Disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio, koagulopatia</i>
Sydän		Sydänlihasiskemia,		

		sepelvaltimon tukkeutuminen/ tromboosi, sydäninfarkti, perikardiaalinen effuusio		
Verisuonisto		Tromboosi	Valtimotromboosi (ja sen elinspesifiset oireet, joita voi ilmetä elintärkeissä elimissä, kuten munuaisissa, keuhkoissa tai aivoissa)	Keuhkoembolia
Munuaiset ja virtsatie		Vähävirtaisuus 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.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

4.9. Yliannostus

Spesifistä vasta-ainetta ei ole.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antifibrinolyytti, proteinaasin estäjä, ATC-koodi: B02AB01

Aprotiniini on laajavaikutteinen proteinaasin estäjä, jolla on antifibrinolyttisiä ominaisuuksia. Aprotiniini estää mm. trypsiinin, plasmiinin sekä plasman ja kudosten kallikreinin toimintaa muodostamalla reversiibelin kompleksin niiden kanssa. Tätä kautta lääkeaine estää fibrinolyysia.

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

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). Suurimmassa osassa näistä tapauksista leikkauksenjälkeinen munuaisten vajaatoiminta ei ollut vakavaa ja se korjautui. Seerumin kreatiniinipitoisuuden nousu yli 2,0 mg/dl hoitoa edeltävään pitoisuuteen nähden on 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. Farmakokineetiikka

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

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 aiheutta 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

Injektionesteisiin käytettävä vesi, natriumkloridi

6.2. Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

6.3. Kestoaika

3 vuotta.

6.4. Säilytys

Säilytä alle 25 °C. Suojaa valolta pitämällä alkuperäisessä pakkauksessa.

6.5. Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Väritön lasipullo (lasityyppi I), kumitulppa (bromobutyyli), pahvilaatikossa. 1 pullo, 50 ml, sisältää 500 000 KIU.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

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.

Trasylol on yhteensopiva 20 % glukoosiliuoksen, hydroksietyylitärkkelysliuoksen ja Ringerin laktaattiliuoksen kanssa. Sekoitettun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen stabiiliuden on osoitettu kestävän enintään 6 tuntia 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi, jos valmistus ei tapahdu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikainen säilytys ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 22,
2132 WT Hoofddorp,
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO

12264

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

19.08.1996

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

08-10-2018