

# Izmaiņas zāļu aprakstā – jauna drošuma informācija pēc PSUSA (*Periodic Safety Update Reports Single Assessment*) procedūras zālēm (2023. gada novembrī, oktobrī un septembrī)

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir **pasvītrots un treknrakstā**, dzēstais teksts **pārsvītrots**).

## Acebutolols

### Zāļu apraksts

4.6. apakšpunkts “Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti”

#### Grūtniecība

[...]

Bēta blokatori var samazināt placentas perfūziju, izraisot priekšlaicīgas dzemdības, **mazu gestācijas vecumam jaundzimušo**, intrauterīnu augļa nāvi un spontānu abortu. [...]

4.8. apakšpunkts “Nevēlamās blakusparādības”

Orgānu sistēmu klasifikācijas kategorijā “Ādas un zemādas audu bojājumi” ar biežumu “nav zināms” pievienojama(-as) šāda(-as) nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as):

#### Alopēcija

## Gemcitabīns

### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Jāpievieno šāds brīdinājums:

**Saistībā ar gemcitabīna lietošanu ir zinots par smagām nevēlamām ādas reakcijām (*severe cutaneous adverse reactions*, SCAR), tai skaitā Stīvensa-Džonsona sindromu (SDŽS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas var būt dzīvībai bīstamas vai letālas. Pacientiem ir jāsniedz informācija par šo reakciju pazīmēm un simptomiem, kā arī rūpīgi jāuzrauga ādas reakcijas. Ja rodas pazīmes vai simptomi, kas var liecināt par šādām reakcijām, gemcitabīna lietošana ir nekavējoties jāpārtrauc.**

- 4.8. apakšpunkts

OSK grupā “Ādas un zemādas audu bojājumi” ar sastopamības biežumu “nav zināms” jāpievieno turpmāk norādītā nevēlamā blakusparādība: akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze.

## Paroksetīns

### Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

OSK grupā “Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi” ar biežumu “retāk” ir jāpievieno turpmāk nosauktā(-s) nevēlamā(-s) blakusparādība(-s):

### Leikopēnija

## Valproāti

### Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

### Grūtniecība

#### Epilepsijas ārstēšana

- Valproāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav pieejama piemērota alternatīva terapija.
- Valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti grūtniecības nepielaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

#### Bipolāro traucējumu ārstēšana

- Valproāts ir kontrindicēts grūtniecības laikā.
- Valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti grūtniecības nepielaušanas programmas nosacījumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

~~Valproāts ir kontrindicēts bipolāro traucējumu ārstēšanai grūtniecības laikā. Valproāts ir kontrindicēts epilepsijas ārstēšanai grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad nav piemērota alternatīva epilepsijas ārstēšanas līdzekļa. Valproāts ir kontrindicēts sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, izņemot gadījumus, kad tiek ievēroti grūtniecības nepielaušanas programmas noteikumi (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).~~

## Bēta-alanīns

### Zāļu apraksts

- 4.8. apakšpunkts

Orgānu sistēmu klasei (OSK) “Imūnās sistēmas traucējumi” ar biežumu “nav zināms” jāpievieno šāda nevēlamā blakusparādība: **anafilaktiska reakcija**

## Etopozīds

### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Veicams šāds brīdinājuma grozījums (tikai injicējamām / infūziju veidā ievadāmām zālēm, neattiecas uz etopozīda fosfātu saturošām zālēm):

### Paaugstināta jutība

Ārstiem jāapzinās iespējamā anafilaktiskas reakcijas rašanās, lietojot <zāļu nosaukums>, kas izpaužas kā drebuļi, drudzis, tahikardija, bronhospazmas, aizdusa un hipotensija, kas var būt letāla. Ārstēšana ir simptomātiska. <Zāļu nosaukums> lietošana nekavējoties jāpārtrauc un pēc ārsta ieskatiem jāievada asinsspiedienu paaugstinoši līdzekļi, kortikosteroīdi, antihistamīna vai cirkulējošā šķidruma apjoma palielināšanas līdzekļi. **Etopozīda ievadišanas laikā lietojot infūziju filtrus, novērots palielināts ar infūziju saistītu hipersensitivitātes reakciju risks. Infūziju filtrus nevajadzētu izmantot.**

- 4.8. apakšpunkts

Visām etopozīdu vai etopozīda fosfātu saturošajām zālēm orgānu sistēmu klasifikācijas sadaļā “Infekcijas un infestācijas” labojama(-as) šāda(-as) nevēlamā(-ās) blakusparādība(-as):

- infekcija\*

**\*tostarp oportūnistiskas infekcijas, piemēram, *pneumocystis jirovecii* pneimonija.**

## Ibuprofēns, ibuprofēna lizīns (nav indicēts *ductus arteriosus* gadījumā)

### Lokāli lietojamās zāļu formas

### Lietošana grūtniecības laikā -

## Zāļu apraksts

- 4.3. apakšpunkts

/.../

## - grūtniecības trešais trimestris

- 4.6. apakšpunkts

[...] Grūtniecība

Nav klīnisko datu par [zāļu nosaukums] lokālo zāļu formu lietošanu grūtniecības laikā. Pat ja sistēmiskā iedarbība ir mazāka, salīdzinot ar perorālu lietošanu, nav zināms, vai sistēmiskā [zāļu nosaukums] iedarbība, kas sasniegta pēc lokālas lietošanas, var būt kaitīga embrijam/auglim. Grūtniecības pirmajā un otrajā trimestrī [zāļu nosaukums] nevajadzētu lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ja zāles tiek lietotas, devai jābūt pēc iespējas mazākai, bet ārstēšanas ilgumam pēc iespējas īsākam.

Grūtniecības trešajā trimestrī prostaglandīnu sintēzes inhibitoru, tostarp [zāļu nosaukums], sistēmiska lietošana var izraisīt kardiopulmonālu un nieru toksicitāti auglim. Grūtniecības beigās gan mātei, gan bērnam var pagarināties asinošanas laiks un dzemdības var aizkavēties. Tādēļ [zāļu nosaukums] ir kontraindicēts grūtniecības pēdējā trimestrī (skatīt 4.3. apakšpunktu).

## *Sistēmiskās zāļu formas*

### Kounis sindroms

#### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Ietekme uz sirds-asinsvadu sistēmu un cerebrovaskulāro sistēmu

(...)

Ir ziņots par Kounis sindroma gadījumiem pacientiem, kuri ārstēti ar [zāļu nosaukums]. Kounis sindroms ir definēts kā kardiovaskulāri simptomi sekundāri alerģiskai vai paaugstinātas jutības reakcijai, kas saistīti ar koronāro artēriju sašaurināšanos un var izraisīt miokarda infarktu.

- 4.8. apakšpunkts

Sirds funkcijas traucējumi

Kounis sindroms (biežums: *nav zināms*)

## *Sistēmiskās un lokālās zāļu formas*

## Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs)

### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

### Smagas ādas reakcijas Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs)

Smagas ādas reakcijas vienlaikus ar Saistībā ar NPL ibuprofēna lietošanu ir ziņots par **smagām nevēlamām ādas blakusparādībām** (*severe cutaneous adverse reactions - SCARs*), dažas ar letālu iznākumu, piemēram, tostarp eksfoliatīvu dermatītu, daudzformu eritēmu, Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS), toksisku epidermas nekrolīzi (TEN), un zāļu izraisītu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) un akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP), kas var būt dzīvībai bīstama vai letāla (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem lielāks šo reakciju risks ir terapijas kursa sākumā, Lielākā daļa šo reakciju radās jo šādas reakcijas vairumā gadījumu radušās pirmajā terapijas mēnesī pirmajā mēnesī. Saistībā ar ibuprofēnu saturošām zālēm ir ziņots par akūtu ģeneralizētu eksantematozu pustulozi (AGEP).

**Ja rodas pazīmes un simptomi, kas liecina par šādām reakcijām, ibuprofēna lietošana nekavējoties jāpārtrauc – jāpārtrauc un jāapsver alternatīva ārstēšana (ja nepieciešams). parādoties pirmajām smagām ādas reakcijām raksturīgām pazīmēm un simptomiem, piemēram, ādas izsitumiem, gļotādas bojājumiem vai jebkurām citām paaugstinātas jutības pazīmēm.**

- 4.8. apakšpunkts [attiecas uz reģistrācijas apliecības īpašniekiem, kuriem ir uzskaitīti individuālie ieteiktie termini]

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ļoti reti	Smagas nevēlamas ādas blakusparādības (SCARs) (tostarp daudzformu eritēma, eksfoliatīvs dermatīts, Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiska epidermas nekrolīze)
Nav zināms	Zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS sindroms) Akūta ģeneralizēta eksantematoza pustuloze (AGEP)

## Levosalbutamols, salbutamols

### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

**Pacientiem, kuriem ir nozīmēta regulāra pretiekaisuma zāļu, piemēram, inhalējamo kortikosteroīdu, lietošana, jāiesaka turpināt pretiekaisuma līdzekļu lietošanu pat tad, kad simptomi ir mazinājušies un nav nepieciešama <piešķirtais nosaukums> lietošana.**

Intensīvāka īslaicīgas darbības bronhodilatatoru, īpaši bēta-2 receptoru agonistu lietošana simptomu atvieglošanai norāda uz astmas kontroles pasliktināšanos, **un pacientiem jāiesaka pēc iespējas drīzāk konsultēties ar ārstu.** Šādos apstākļos atkārtoti jāizvērtē pacienta ārstēšanas plāns.

**Pārmērīgas īslaicīgas darbības bēta receptoru agonistu lietošanas dēļ var tikt maskēta pamatslimības progresēšana un veicināta astmas kontroles pasliktināšanās, tāpēc var paaugstināties smagu astmas paasinājumu un nāves risks.**

**Pacienti, kuri biežāk nekā divreiz nedēļā “pēc nepieciešamības” lieto salbutamolu, neskaitot profilaktisku lietošanu pirms fiziskas slodzes, ir vēlreiz jāizmeklē (t. i., attiecībā uz simptomiem dienā, pamošanos naktī un aktivitātes ierobežojumiem astmas dēļ), lai pareizi pielāgotu ārstēšanu, jo šādiem pacientiem pastāv pārmērīgas salbutamola lietošanas risks.**

## Lomustīns

### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

[...]

**Pacientiem ir stingri jānorāda, ka nedrīkst lietot lielākas <zāļu nosaukums> devas, nekā ieteicis ārsts, un jāinformē, ka <zāļu nosaukums> ir jālieto kā iekšķīgi lietojama vienreizēja deva <(vai arī kā dalīta deva trīs dienu laikā)>, un lietošanu nedrīkst atkārtot vismaz 6 nedēļas (skatīt 4.2. apakšpunktu).**

[...]

- 4.8. apakšpunkts

Blakusparādības “trombocitopēnija” sastopamības biežums jāmaina uz ”ļoti bieži”.

## Omega-3 taukskābju etilesteri

### Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

**Randomizētu, kontrolētu klīnisko pētījumu sistemātiski pārskati un metaanalīžu dati liecina, ka pacientiem ar kardiovaskulārām slimībām vai kardiovaskulāriem riska faktoriem omega-3 taukskābju etilesteru lietošanas gadījumā ir no devas atkarīgs palielināts ātriju fibrilācijas risks, salīdzinot ar placebo lietotājiem. Novērotais risks ir vislielākais, lietojot devu 4 g dienā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja rodas ātriju fibrilācija, ārstēšana pilnībā jāpārtrauc.**

- 4.8. apakšpunkts

Turpmāk minētās nevēlamās blakusparādības jāpievieno zem OSK Sirds funkcijas traucējumi ar biežumu **“bieži”**.

## Ātriju fibrilācija

## Flukonazols

### Zāļu apraksts

- 4.6. apakšpunkts

### Sievietes reproduktīvā vecumā

**Pirms ārstēšanas uzsākšanas paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.**

**Pēc vienreizējas devas lietošanas, ieteicams vienu nedēļu ilgs zāļu izvadīšanas periods (kas atbilst 5–6 pusperiodiem) pirms grūtniecības iestāšanās (skatīt 5.2. apakšpunktu).**

**Ilgstošāku ārstēšanas kursu gadījumos sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas periodā un vienu nedēļu pēc pēdējās devas lietošanas var apsvērt kontracepcijas lietošanu, ja tas ir nepieciešams.**

### Grūtniecība

Novērošanas pētījumā ~~itika norādīts~~ **Novērojuma pētījumi liecina, ka** sievietēm, kuras saņēmušas ārstēšanu ar flukonazolu grūtniecības pirmajā **un/vai otrajā** trimestrī, ir paaugstināts spontānā aborta risks **salīdzinājumā ar sievietēm, kuras šajā pašā periodā nav ārstētas ar flukonazolu vai ārstētas ar lokāli lietojamiem azolu grupas līdzekļiem.**

Dati par vairākiem tūkstošiem grūtnieču, kas grūtniecības pirmajā trimestrī saņēmušas kumulatīvo flukonazola devu  $\leq 150$  mg, neliecina par augļa anomāliju kopējā riska pieaugumu. Vienā lielā novērojuma kohortas pētījumā perorāla flukonazola iedarbība pirmajā trimestrī bija saistīta ar nelielu skeleta-muskuļu sistēmas anomāliju riska pieaugumu, kas atbilst aptuveni 1 papildu gadījumam uz 1000 sievietēm, kuras ārstēja ar kumulatīvām devām  $\leq 450$  mg, salīdzinot ar sievietēm, kuras ārstēja ar lokālajiem azolu grupas līdzekļiem, un aptuveni 4 papildu gadījumiem uz 1000 sievietēm, kuras saņēma kumulatīvās devas virs 450 mg. Pielāgotais relatīvais risks bija 1,29 (95 % TI no 1,05 līdz 1,58) 150 mg perorālās flukonazola devas gadījumā un 1,98 (95 % TI no 1,23 līdz 3,17) devām virs 450 mg flukonazola.

~~Ir bijuši ziņojumi par multiplām iedzimtām anomālijām zīdaiņiem (ieskaitot brahicefāliju, ausu displāziju, lielo avotiņu, augšstilbu deformāciju un radiohumerālu sinostozi), kuru mātēm ārstēja koccidiodomikozi (<sup>{27}</sup>coccidiodomycosis<sup>{28}</sup>) 3 vai vairāk mēnešus ar lielām (400–800 mg/dienā) flukonazola devām. Saistība starp flukonazola lietošanu un šīm parādībām nav skaidra.~~

**Pieejamie epidemioloģiskie pētījumi par sirds anomālijām, lietojot flukonazolu grūtniecības**

**laikā, sniedz pretrunīgus rezultātus. Tomēr metaanalīzē par pieciem novērojuma pētījumiem, kuros piedalījās vairāki tūkstoši grūtnieču, kas tika paklautas flukonazola iedarbībai pirmajā trimestrī, konstatēja 1,8–2 reizes lielāku sirds anomāliju risku, salīdzinot ar flukonazola nelietošanu un/vai lokālu azolu grupas līdzekļu lietošanu.**

**Gadījumu ziņojumos aprakstīts jaundzimušo defektu veids zīdaiņiem, kuru mātes grūtniecības laikā trīs mēnešus vai ilgāk saņēma lielas flukonazola devas (400–800 mg dienā) kokcidioidomikozes ārstēšanai. Šiem zīdaiņiem novērotie iedzimtie defekti ir brahicefālija, ausu displāzija, liels priekšējais avotīnš, augšstilba izliekums un radiohumerāla sinostoze. Cēlonsakarība starp flukonazola lietošanu un šiem iedzimtajiem defektiem nav skaidra.**

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Pirms grūtniecības pārtraukšanas ieteicamais zāļu izdalīšanās periods ir aptuveni viena nedēļa (atbilst 5–6 pusperiodiem) pēc vienas devas lietošanas vai ārstēšanas kursa pārtraukšanas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Flukonazolu parastajās devās un īstermiņa terapiju nedrīkst nozīmēt grūtniecības laikā, ja vien tas nav skaidri nepieciešams.

Lielas flukonazola devas un/vai ilgstošu terapiju grūtniecības laikā nozīmēt nedrīkst, izņemot tikai potenciāli dzīvību apdraudošu infekciju gadījumā.

## **Furosemīds/ spironolaktons**

### **Zāļu apraksts**

- 4.5. apakšpunkts

Jāpievieno šāda informācija par mijiedarbību:

**Aliskirēns pazemina iekšķīgi lietota furosemīda koncentrāciju plazmā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti gan ar aliskirēnu, gan iekšķīgi lietojamu furosemīdu, var tikt novērota furosemīda iedarbības pavājināšanās. Tādēļ ir ieteicams kontrolēt diurētiskā efekta pavājināšanos un atbilstoši pielāgot devu.**

## **Oksikodons**

### **Zāļu apraksts**

- 4.4. apakšpunkts

### **Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi**

**Oksikodons var izraisīt Odi sfinktera disfunkciju un spazmas, tādējādi paaugstinot intrabiliāro spiedienu un paaugstinot žultsceļu simptomu un pankreatīta rašanās risku.**



## Tāpēc pacientiem ar pankreatītu un žultsceļu slimībām oksikodons jālieto piesardzīgi pacientiem, kuriem ir pankreatīts un žultsceļu slimības.

- 4.8. apakšpunkts

OSK “Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi” jāpapildina ar šādu nevēlamo blakusparādību, kuras **biežums nav zināms**:

### Odi sfinktera disfunkcija

## Aprotinīns

- 4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Pirms aprotinīna lietošanas var apsvērt atbilstoša aprotinīna specifiska IgG antivielu testa veikšanu, **ja tas pieejams** (skatīt 4.3. apakšpunktu).

...

- 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Antikoagulācijas laboratoriskā kontrole kardiopulmonālas šuntēšanas laikā

Aprotinīns nav heparīnsaudzējošs līdzeklis, un ir svarīgi uzturēt atbilstošu antikoagulāciju ar heparīnu aprotinīna terapijas laikā. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar aprotinīnu, ir sagaidāmi daļējā tromboplastīna laika kāpumi (PTT) un celīta aktivizēta recēšanas laika (Celīta ACT) kāpumi operācijas laikā un stundās pēc operācijas. Tāpēc nevar izmantot daļēju tromboplastīna laiku (PTT) atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai ar heparīnu. Pacientiem, kam tiek veikta kardiopulmonārā šuntēšana ar atropīna terapiju, atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai ieteicama viena no trijām metodēm: Aktivizēts recēšanas laiks (ACT), Fiksēta heparīna dozēšana vai Heparīna titrēšana (skatīt zemāk). Ja atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai tiek izmantots aktivizēts recēšanas laiks, aprotinīna lietošanas laikā ieteicams minimāls celīta ACT 750 sekundes vai kalīna ACT 480 sekundes neatkarīgi no hemodilutācijas un hipotermijas efekta.

*Papildu piezīme par lietošanu mākslīgās asinsrites laikā*

Pacientiem, kam tiek veikta kardiopulmonārā šuntēšana ar aprotinīna terapiju, ieteicama viena no šādām metodēm atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai:

\* Aktivizēts recēšanas laiks (ACT)

ACT nav standartizēts koagulācijas tests, un aprotinīna klātbūtne atšķirīgi ietekmē dažādus raudzes formulējumus. Turklāt šo testu ietekmē mainīga dilutācijas ietekme un temperatūra kardiopulmonārās šuntēšanas laikā. Novērots, ka aprotinīns nepalielina ACT uz kaolīna bāzes tādā pašā mērā kā diatomais zemes izeļsmes (celīta) ACT. Lai gan protokoli atšķiras, aprotinīna lietošanas laikā ieteicams minimālais celīta ACT 750 sekundes vai kaolīna ACT 480 sekundes

neatkarīgi no hemodilutācijas un hipotermijas efekta. Attiecībā uz raudzes interpretāciju aprotinīna klātbūtnē konsultēties ar ACT testa ražotāju.

**\* Fiksēta heparīna dozēšana**

Heparīna standarta slodzes devai, kas indicēta pirms sirds katetrizācijas, plus kardiopulmonārās šuntēšanas cikla pamata tilpumam pievienots heparīna daudzumam kopā jābūt ne mazākam par 350 IU/kg. Papildus heparīns jāindicē fiksētas devas režīmā, pamatojoties uz pacienta svaru un kardiopulmonārās šuntēšanas ilgumu.

**\* Heparīna līmeņu noteikšana**

Heparīna līmeņu noteikšanai var izmantot protamīna titrēšanu — metodi, ko neietekmē aprotinīns. Heparīna devas reakcijas novērtēšana ar protamīna titrēšanu jāveic pirms aprotinīna indicēšanas, lai noteiktu heparīna slodzes devu. Papildu heparīns jāindicē, pamatojoties uz heparīna līmeņiem, kas noteikti ar protamīna titrēšanu. Šuntēšanas laikā nevar pieļaut heparīna līmeņu krišanos zem 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) vai zem tāda līmeņa, kādu norāda pirms aprotinīna indicēšanas veiktā heparīna devas reakcijas noteikšana.

**Parciālais tromboplastīna laiks (PTT) un aktivētais parciālais tromboplastīna laiks (APTT) ir līdzīgi, un kļūst nenosakāmi, lietojot lielas heparīna devas. Tādēļ APTT un PTT nedrīkst izmantot, lai kontrolētu antikoagulāciju ar heparīnu pacientiem, kuriem tiek veikta kardiopulmonālās šuntēšanas operācija.**

**Pacientiem, kuriem tiek veikta kardiopulmonālās šuntēšanas operācija ar aprotinīna terapiju, atbilstošas antikoagulācijas uzturēšanai ieteicama viena no šīm metodēm:**

- 1. Jāapsver individualizēta heparīna un protamīna lietošana, lai samazinātu pēcooperācijas koagulācijas anomālijas un asinošanas komplikācijas kardiokirurgijā ar kardiopulmonālo šuntēšanu (*cardiopulmonary bypass*, CPB). Individualizētas heparīna pārvaldības vai titrēšanas pamatā ir datorizētas heparīna dozēšanas sistēmas, anti-Xa mērījumi vai asins heparīna mērījumi papildus aktivētam recēšanas laikam (*activated clotting time*, ACT). Aprotinīns neietekmē anti-Xa mērījumus un asins heparīna mērījumus, un tie jāveic, ievērojot testa ražotāja norādījumus.**
- 2. Ja nav individuālu heparīna dozēšanas rīku, ieteicams veikt ACT testus ar regulāriem intervāliem, pamatojoties uz iestādes protokoliem, un attiecīgi jāievada heparīna devas. Nepieciešamais mērķa ACT ir atkarīgs no aktivatora veida un izmantotā aprīkojuma. Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar aprotinīnu, operācijas laikā un stundās pēc operācijas ir sagaidāma kaolīna un celīta ACT paaugstināšanās. Pacientiem, kuriem tiek veikta kardiopulmonālā šuntēšana ar aprotinīna terapiju, ir ieteicams minimālais celīta ACT 750 sekundes vai kaolīna ACT 480 sekundes, lai uzturētu antikoagulāciju neatkarīgi no hemodilūcijas un hipotermijas ietekmes. ACT testi, izmantojot aktivatoru maisījumus, jāveic, ievērojot testa ražotāja norādījumus.**

Protamīna pārvaldīšana

**Tā kā aprotinīns neietekmē protamīna testu,** ar aprotinīnu ārstētiem pacientiem heparīna neitralizācija ar protamīnu pēc kardiopulmonālās šuntēšanas jāveic, vai nu uz fiksēta pielietotā heparīna daudzuma koeficienta pamata, vai jākontrolē ar protamīna titrēšanas metodi, **ievērojot testa ražotāja norādījumus.**

Svarīgi: aprotinīns nav heparīna aizvietotājs.

...

## Nieru mazspēja

Neseno **Iepriekšējo** novērošanas pētījumu rezultāti liecina, ka aprotinīns var izraisīt nieru disfunkciju, īpaši pacientiem, kuriem iepriekš konstatēta nieru disfunkcija. Analizējot visus apkopotos placebo kontrolētos pētījumus pacientiem, kuriem veikta koronāro artēriju šuntēšana (*coronary artery bypass graft, CABG*), konstatēja kreatinīna līmeņa paaugstināšanos serumā >0,5 mg/dL virs sākotnējā līmeņa pacientiem, kuri saņēma aprotinīna terapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu).

~~Tādēļ pirms aprotinīna administrēšanas pacientiem ar iepriekš konstatētu nieru funkcijas mazspēju vai pacientiem ar riska faktoriem (piemēram, vienlaicīga ārstēšana ar aminoglikozīdiem) rūpīgi jāizsver priekšrocību un risku līdzsvars.~~

Ir ziņots par nieru mazspējas un mirstības paaugstināšanos salīdzinājumā ar vecumam atbilstošām vēsturiskām kontrolēm ar aprotinīnu ārstētiem pacientiem, kuriem tiek veikta kardiopulmonālā šuntēšana ar dziļu hipotermisku asinsrites apturēšanu krūšu aortas operācijas laikā. ~~Jāizvērtē atbilstoša antikoagulācija ar heparīnu (skatīt arī iepriekš).~~

**Tādēļ pirms aprotinīna nozīmēšanas pacientiem ar iepriekš konstatētiem nieru darbības traucējumiem vai kuriem ir riska faktori (piemēram, vienlaicīga ārstēšana ar aminoglikozīdiem), rūpīgi jāizvērtē ieguvumu un riska līdzsvars.**

## Mirstība

Informācija par mirstību no randomizētiem klīniskiem pētījumiem ir sniegta 5.1. apakšpunktā.

...

Fergusson et al publikācijā 2008. gadā analizēti dati no randomizēta kontrolēta pētījuma “Asins konservācija, izmantojot antifibrinolītiskus, randomizētā pētījumā” (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial, BART*) un ziņots par augstāku mirstības rādītāju ar aprotinīnu ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar tiem, kuri ārstēti ar traneksamīnskābi vai aminokaprnskābi.

...

- 4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aprotinīnam ir no devas atkarīga inhibējoša iedarbība uz trombolītisko līdzekļu, piemēram, streptokināzes, urokināzes, alteplāzes (r-tPA) darbību. **Īpaša uzmanība koagulācijai jāpievērš pacientiem, kuri saņem aktīvus trombolītiskus līdzekļus, kas ir zināmi kā aprotinīna mērķi.**

Aprotinīns var izraisīt nieru disfunkciju, īpaši pacientiem ar jau iepriekš konstatētu nieru disfunkciju. **Medikamenti ar spēcīgu nefrotoksisku profilu (piemēram, aminoglikozīdi un renīna-angiotensīna-aldosterona sistēmas inhibitori)** ir nieru disfunkcijas riska faktors. **Īpaša uzmanība nieru aizsardzībai jāpievērš, ja pacientam indicēts gan aprotinīns, gan citi medikamenti, kas var ierosināt nieru darbības traucējumus.**

...

- 4.8. Nevēlamās blakusparādības

## Drošuma profila kopsavilkums

Aprotināna drošums ir vērtēts vairāk nekā 45 II fāzes un III fāzes pētījumos, kas aptvēra vairāk nekā 3800 ar aprotinānu ārstētu pacientu. Kopumā aptuveni 11% ar aprotinānu ārstēto pacientu novēroja blakusparādības. Visnopietnākā blakusparādība bija miokarda infarkts. **Aprotināna drošums tika uzraudzīts NAPaR no 2016. gada februāra līdz 2020. gada novembrim. 6682 iekļautajiem pacientiem zāļu blakusparādību biežums bija 1,1%.** Blakusparādības ir jāinterpretē saistībā ar lietošanu ķirurģijā.

*Nevēlamo blakusparādību kopsavilkums tabulas veidā*

Nevēlamās zāļu blakusparādības, pamatojoties uz visiem placebo kontrolētajiem klīniskajiem aprotināna pētījumiem, kas sakārtoti pēc CIOMS III biežuma kategorijām (aprotināns n=3817 un placebo n=2682; statuss: 2005. gada aprīlis), **un pamatojoties uz NAPaR**, ir uzskaitītas sekojošā tabulā:

Nav zināms: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

MedDRA Standarta orgānu sistēmu klasifikācija	Bieži ≥ 1/100 līdz < 1/10	Retāk ≥ 1/1 000 līdz < 1/100	Reti ≥ 1/10 000 līdz < 1/1 000	Ļoti reti < 1/10 000
Imūnās sistēmas traucējumi		<b><u>Alerģiska reakcija</u></b> <b><u>Anafilaktiska / anafilaktoīda reakcija</u></b>	<b><u>Alerģiska reakcija</u></b> <b><u>Anafilaktiska / anafilaktiska reakcija</u></b>	Anafilaktisks šoks (potenciāli dzīvību apdraudošs)
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi				Diseminēta intravaskulāra koagulācija Koagulopātija
Sirds funkcijas traucējumi		Miokarda išēmija Koronāra oklūzija/ tromboze  Miokarda infarkts Izsvīdums perikarda dobumā		
Asinsvadu sistēmas traucējumi		Tromboze, <b><u>embolisks insults</u></b>	Arteriāla tromboze (un šim orgānam specifiskas izpausmes, kas var rasties tādos vitāli svarīgos	Plaušu embolija

			orgānos kā nieres, plaušas vai smadzenes)  <b><u>Plaušu embolija</u></b>	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Oligūrija, <b><u>akūts nieru bojājums</u></b> , akūta nieru mazspēja, nieru tubulāra nekroze		
Vispārēji traucējumi vai <b><u>un</u></b> reakcijas ievadīšanas vietā				Injekcijas un infūzijas vietas reakcijas  Infūzijas vietas (trombo-) flebīts
<b><u>Izmeklējumi</u></b>	<b><u>Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs</u></b>			

\* Nevēlamās zāļu blakusparādības, par ko saņemta informācija no pēcreģistrācijas ziņojumiem, norādītas kursīvā treknā drukā

...

- 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

...

**Ziemeļvalstu Aprotinīna pacientu reģistrs (The Nordic Aprotinin Patient Registry, NAPaR), daudzcentru, neintervences, aktīvas uzraudzības pēcreģistrācijas pētījums, kura mērķis cita starpā bija noteikt drošuma iznākumu sastopamību. 1384 pacientu apakšgrupa, kurai veica izolētu CABG (iCABG), tika ārstēta ar aprotinīnu. Mirstība slimnīcā bija 1,3% (95% TI: 0,73%, 1,96%). Miokarda infarkta un trombembolisku notikumu (thromboembolic events, TEEs) sastopamība bija attiecīgi 0,9% (95% TI: 0,39%, 1,39%) un 2,5% (95% TI: 1,63%, 3,28%). Nieru disfunkcijas (pēcoperācijas kreatinīna līmeņa pieaugums >0,5 mg/dl) un nieru mazspējas (pēcoperācijas kreatinīna līmeņa pieaugums >2,0 mg/dl) sastopamība bija attiecīgi 2,7% (95% TI: 1,82%, 3,55%) un 0,15% (95% TI: 0,02%, 0,54%). 24 stundu laikā pēc procedūras 1,3% (95% TI: 0,73%, 1,96%) pacientu veica atkārtotu izmeklēšanu asinošanas noteikšanai. Salīdzinot ar literatūrā norādīto vēsturisko kontroli, NAPaR konstatētie fakti būtībā atbilda zināmajam aprotinīna drošuma profilam apstiprinātajā indikācijā.**