

Vedlegg III

Forslag til oversettelse av preparatomtale og pakningsvedlegg

**PREPARATOMTALE OG
PAKNINGSVEDLEGG**

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

<Legemiddel som inneholder aprotinin>
[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

[Fylles ut nasjonalt]

3. LEGEMIDDELFORM

[Fylles ut nasjonalt]

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aprotinin er indisert til forebyggende bruk for å redusere blodtap og blodoverføring hos voksne pasienter som har høy risiko for stort blodtap under isolert kardiopulmonal bypasskirurgi (dvs. koronar bypasskirurgi som ikke kombineres med annen kardiovaskulær kirurgi).

Aprotinin skal bare brukes etter nøye vurdering av nytte og risiko, samt alternative tilgjengelige behandlingsmetoder (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

En egnet aprotininspesifikk test for IgG antistoffer kan overveies før administrering av aprotinin (se pkt. 4.3).

Voksne:

Pga. risikoen for allergiske/anafylaktiske reaksjoner skal en testdose på 1 ml (10 000 KIU) gis til alle pasienter minst 10 minutter før resten av dosen. Dersom testdosen på 1 ml tolereres, kan terapeutisk dose gis. En H₁-antagonist og en H₂-antagonist kan gis 15 minutter før testdosen med aprotinin. Standard akuttbehandlinger for anafylaktiske og allergiske reaksjoner bør være tilgjengelige (se pkt. 4.4).

En laddningsdose på 1–2 millioner KIU gis som en sakte intravenøs injeksjon eller infusjon over 20–30 minutter etter innledning av anestesi og før sternotomi. Ytterligere 1–2 millioner KIU bør tilsettes "primer"-væsken i hjerte-lungemaskinen. For å unngå fysisk uforlikelighet med aprotinin og heparin ved tilsetning til "primer"-væsken, må hver komponent tilsettes under resirkulering av "primer"-væsken for å sikre tilstrekkelig fortynning før blanding med den andre komponenten. Etter den innledende bolusinfusjonen gis en kontinuerlig infusjon med 250 000–500 000 KIU per time inntil operasjonen avsluttes.

Den totale mengden med aprotinin som gis per behandlingssyklus skal vanligvis ikke være >7 millioner KIU.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn <18 år har ikke blitt fastslått.

Nedsatt nyrefunksjon

Tilgjengelig klinisk erfaring tyder på at pasienter med nedsatt nyrefunksjon ikke har behov for spesielle dosejusteringer.

Nedsatt leverfunksjon

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende doseringsanbefalinger for pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Klinisk erfaring som er rapportert har ikke vist endret respons hos eldre pasienter.

Administrasjonsmåte

Aprotinin bør infunderes via et sentralt venekateter. Samme lumen skal ikke brukes til administrering av andre legemidler. Når et sentralt flerlumen-kateter brukes, er det ikke behov for et separat kateter.

Aprotinin må kun gis til pasienter i ryggliggende stilling og skal gis sakte (maksimalt 5–10 ml/minutt) som en intravenøs injeksjon eller kortvarig infusjon.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med positiv test for aprotininspesifikke IgG antistoffer, har økt risiko for anafylaktisk reaksjon ved behandling med aprotinin. Administrering av aprotinin er derfor kontraindisert hos disse pasientene. Dersom det ikke er mulig å utføre test av aprotininspesifikke IgG antistoffer før behandling, er administrering av aprotinin kontraindisert hos pasienter som mistenkes å ha vært eksponert tidligere, inkludert fibrinlimprodukter de siste 12 månedene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aprotinin skal ikke brukes når koronar bypasskirurgi er kombinert med annen kardiovaskulær kirurgi, fordi nytte-risikobalansen ved bruk av aprotinin ved andre kardiovaskulære inngrep ikke er fastslått.

Laboratorieovervåking av antikoagulasjon under kardiopulmonal bypass

Aprotinin er ikke et heparinsparende middel, og det er viktig at tilstrekkelig antikoagulasjon med heparin opprettholdes under aprotininbehandling. Økt partiell tromboplastintid (PTT) og celite-aktivert koagulasjonstid (celite-ACT) er forventet hos aprotininbehandlede pasienter under kirurgi og i timene etter kirurgi. **Partiell tromboplastintid (PTT) bør derfor ikke brukes til å opprettholde tilstrekkelig antikoagulasjon med heparin. Hos pasienter som gjennomgår kardiopulmonal bypass med aprotininbehandling, er én av tre metoder anbefalt for å opprettholde tilstrekkelig antikoagulasjon: aktivert koagulasjonstid (ACT), fast heparindosering eller heparintitrering (se nedenfor). Dersom aktivert koagulasjonstid (ACT) brukes for å opprettholde tilstrekkelig antikoagulasjon ved bruk av aprotinin, anbefales en celite-ACT på minst 750 sekunder eller kaolin-ACT på 480 sekunder, uavhengig av effektene av hemodilusjon og hypotermi.**

Tilleggsopplysninger vedrørende bruk ved ekstrakorporeal sirkulasjon

Én av følgende metoder er anbefalt for å opprettholde tilstrekkelig antikoagulasjon hos pasienter som gjennomgår kardiopulmonal bypass med aprotininbehandling:

- Aktivert koagulasjonstid (ACT)

ACT er ikke en standardisert koagulasjonstest og ulike utforminger av testen påvirkes forskjellig av aprotinin. Testene påvirkes ytterligere av varierende fortykningseffekter og temperaturen under kardiopulmonal bypass. Det er sett at aprotinin ikke gir like stor økning i kaolinbasert ACT som i kiselalgebasert (celite) ACT. Da protokollene varierer, anbefales en celite-ACT på minst 750 sekunder eller kaolin-ACT på 480 sekunder, uavhengig av effektene av hemodilusjon og hypotermi ved bruk av aprotinin. Rådfør deg med tilvirkeren av ACT-testen vedrørende tolkningen av testen ved bruk av aprotinin.

- Fast heparindosering

En standard ladningsdose med heparin, administrert før kanylering av hjertet, skal sammen med mengden heparin som tilsettes "primer"-volumet til kardiopulmonal bypass-systemet, totalt være minst 350 IE/kg. Ytterligere heparin bør administreres i et regime med fast dose, basert på pasientens vekt og varighet av kardiopulmonal bypass.

- Bestemmelse av heparinnivå

Protamintitrering er en metode som ikke påvirkes av aprotinin, og kan brukes til å måle heparinnivåer. En vurdering av doserespons for heparin ved hjelp av protamintitrering for å bestemme ladningsdosen med heparin, bør utføres før administrering av aprotinin. Ytterligere heparin bør administreres basert på heparinnivåer målt ved protamintitrering. Heparinnivåer under bypass bør ikke bli lavere enn 2,7 E/ml (2,0 ml/kg) eller under det nivået som ble funnet ved doseresponstesting for heparin utført før administrering av aprotinin.

Hos pasienter behandlet med aprotinin skal nøytraliseringen av heparin med protamin etter avsluttet kardiopulmonal bypass enten baseres på et fast forhold til mengde tilsatt heparin, eller kontrolleres med en protamin titreringsmetode.

Viktig: Aprotinin er ikke et heparinsparende middel.

Konservering av transplantat

Blod tappet fra den sentrale infusjonslinjen for aprotinin skal ikke brukes til konservering av transplantat.

Gjentatt eksponering for aprotinin

Administering av aprotinin krever en nøye nytte-risikovurdering fordi en allergisk reaksjon kan oppstå, spesielt hos pasienter som tidligere har fått aprotinin (inkludert fibrinlim som inneholder aprotinin) (se pkt. 4.3 og 4.8). Selv om de fleste tilfeller av anafylaksi oppstår ved gjentatt eksponering i de 12 første månedene, er det også rapport enkelttilfeller av anafylaksi som oppsto etter gjentatt eksponering etter mer enn 12 måneder.

Standard akuttbehandling for allergiske/anafylaktiske reaksjoner bør være lett tilgjengelig under behandling med aprotinin.

Vurdering av risiko for allergiske reaksjoner

Alle pasienter som blir behandlet med aprotinin bør få en testdose for å vurdere risikoen for allergiske reaksjoner (se pkt. 4.2). Testdosen med aprotinin bør kun administreres når fasiliteter og utstyr til behandling av en akutt anafylaktisk reaksjon er tilgjengelig på stedet.

Nedsatt nyrefunksjon

Resultater fra nylige observasjonsstudier tyder på at nedsatt nyrefunksjon kan utløses av aprotinin, spesielt hos pasienter som tidligere har hatt nedsatt nyrefunksjon. En samlet analyse av alle placebokontrollerte studier hos pasienter som gjennomgår koronar bypasskirurgi (CABG) har vist forhøyede nivåer av serumkreatinin $>0,5$ mg/dl over baseline hos pasienter behandlet med aprotinin (se pkt. 5.1). Nøye nytte-risikovurdering anbefales derfor før administrering av aprotinin hos pasienter som tidligere har hatt nedsatt nyrefunksjon eller med risikofaktorer for dette (f.eks. samtidig behandling med aminoglykosider).

En økning i nyresvikt og mortalitet sammenlignet med aldersmatchende historiske kontroller er rapportert for aprotininbehandlede pasienter som gjennomgår kardiopulmonal bypass med dyp hypotermi og sirkulasjonsstans under operasjon av torakal aorta. Tilstrekkelig antikoagulasjon med heparin må sikres (se også ovenfor).

Mortalitet

Informasjon om mortalitet fra randomiserte kliniske studier er beskrevet i pkt. 5.1.

Bruk av aprotinin forbundet med økt mortalitet er rapportert i enkelte ikke-randomiserte observasjonsstudier (f.eks. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), mens det er ikke rapportert en slik forbindelse i andre ikke-randomiserte studier (f.eks. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). I disse studiene ble aprotinin vanligvis gitt til pasienter med flere risikofaktorer for økt mortalitet før operasjon enn pasienter i andre behandlingsgrupper.

De fleste av disse studiene har ikke tatt tilstrekkelig høyde for disse forskjellene i risiko ved baseline, og hvordan disse risikofaktorene påvirker resultatene er ikke kjent. Tolkning av disse observasjonsstudiene er derfor begrenset, og sammenhengen mellom aprotinin og økt mortalitet kan ikke fastslås eller avvises. Aprotinin skal derfor kun brukes slik som det er godkjent ved koronar bypass, etter nøye nytte-risikovurdering.

En publisasjon av Fergusson et al 2008 analyserte data fra en randomisert kontrollert studie, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART), og høyere mortalitetsrate ble rapportert hos aprotininbehandlede pasienter sammenlignet med pasienter behandlet med traneksam- eller aminokapronsyre. Pga. flere metodologiske mangler kan det imidlertid ikke trekkes noen sikker konklusjon om kardiovaskulær risiko på bakgrunn av resultatene i BART-studien.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Aprotinin gir en doseavhengig hemmende effekt på effekten av trombotiske midler, dvs. streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA).

Nedsatt nyrefunksjon kan utløses av aprotinin, spesielt hos pasienter som allerede har nedsatt nyrefunksjon. Aminoglykosider er en risikofaktor ved nedsatt nyrefunksjon.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ikke utført egnede og godt kontrollerte studier hos gravide kvinner. Dyrestudier har ikke vist teratogene eller andre embryotoksiske effekter for aprotinin.

Aprotinin skal kun brukes under graviditet dersom potensielle fordeler rettferdiggjør mulig risiko. Dersom alvorlige bivirkninger (som anafylaktisk reaksjon, hjertestans, osv.) oppstår og tilhørende behandlingstiltak er nødvendig, skal skade på fosteret tas i betraktning ved nytte-risikovurderingen.

Amming

Det er ikke kjent om aprotinin utskilles i morsmelk hos mennesker. Siden aprotinin ikke er biotilgjengelig etter oral administrering, er det imidlertid ikke forventet at legemiddel i melken har systemisk effekt på barnet som ammes.

Fertilitet

Det er ikke utført tilstrekkelige og godt kontrollerte studier med hensyn til fertilitet hos menn eller kvinner.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten til aprotinin er vurdert i flere enn 45 fase II- og fase III-studier og omfatter flere enn 3800 pasienter som har vært eksponert for aprotinin. Totalt har bivirkninger oppstått hos ca. 11 % av pasientene behandlet med aprotinin. Den alvorligste bivirkningen var hjerteinfarkt. Bivirkningene bør settes i sammenheng med det kirurgiske inngrepet som utføres.

Sammendrag av bivirkninger i tabellform

Bivirkninger basert på alle placebokontrollerte kliniske studier med aprotinin er inndelt etter CIOMS III-kategorier for frekvens (aprotinin n=3817 og placebo n=2682. Status: April 2005) er vist i tabellen nedenfor:

Frekvensene er definert som følger:

Vanlige: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Mindre vanlige: $\geq 1/1000$ til $< 1/100$

Sjeldne: $\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$

Svært sjeldne $< 1/10\ 000$

Ikke kjent: kan ikke anslås utifra tilgjengelige data

MedDRA organklassesy- stem	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne
Forstyrrelser i immunsystemet			Allergisk reaksjon, anafylaktisk/ anafylaktoid reaksjon	Anafylaktisk sjokk (kan være livstruende)
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				Disseminert intravaskulær koagulasjon, koagulopati
Hjertesykdommer		Myokardiskemi, koronar okklusjon/trombose , hjerteinfarkt, perikardial effusjon		

Karsykdommer		Trombose	Arteriell trombose (og organspesifikke manifestasjoner som kan oppstå i vitale organer, slik som nyre, lunge eller hjerne)	Lungeemboli
Sykdommer i nyre og urinveier		Oliguri, akutt nyresvikt, renal tubulær nekrose		
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				Reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet, (trombo-) flebitt på infusjonsstedet

- Bivirkninger rapportert etter markedsføring er skrevet med **fet skrift og kursiv**.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Allergiske / anafylaktiske reaksjoner er sjeldne hos pasienter som ikke tidligere har vært eksponert for aprotinin. Ved gjentatt eksponering kan insidensen av allergiske/anafylaktiske reaksjoner nå et nivå på 5 %. En retrospektiv analyse viste at insidensen for en allergisk/anafylaktisk reaksjon etter gjentatt eksponering er økt når den gjentatte eksponeringen skjer innen 6 måneder etter første administrering (5,0 % ved gjentatt eksponering innen 6 måneder og 0,9 % ved gjentatt eksponering etter 6 måneder). En retrospektiv analyse tyder på at insidensen av alvorlige anafylaktiske reaksjoner overfor aprotinin kan øke ytterligere hos pasienter ved gjentatt eksponering mer enn to ganger innen 6 måneder. Selv om eksponering for aprotinin for andre gang tolereres uten symptomer, kan en påfølgende administrering gi alvorlige allergiske reaksjoner eller anafylaktisk sjokk, som i svært sjeldne tilfeller gi dødelig utfall.

Symptomene på allergiske/anafylaktiske reaksjoner kan omfatte:

Luftveier: astma (bronkospasme)
Hjerte-karsystemet: hypotensjon
Hud: pruritus, utslett, urtikaria
Fordøyelsessystemet: kvalme

Dersom allergiske reaksjoner oppstår under injeksjon eller infusjon, skal administreringen avbrytes umiddelbart. Standard akuttbehandling kan være nødvendige, dvs. adrenalin, volumerstatninger og kortikosteroider.

Hjerte-karsystemet:

I en samlet analyse av alle placebokontrollerte kliniske studier var insidensen av hjerteinfarkt rapportert av utprøver hos aprotininbehandlede pasienter 5,8 % sammenlignet med 4,8 % hos pasienter som fikk placebo, med en differanse på 0,98 % mellom gruppene (aprotinin n=3817 og placebo n=2682. Status: April 2005).

I enkelte studier ble det sett en tendens til økt insidens av hjerteinfarkt forbundet med aprotinin, mens andre studier viste en lavere insidens sammenlignet med placebo.

Mortalitet

Vedrørende risikoen for mortalitet forbundet med bruk av aprotinin, se pkt. 4.4.

4.9 Overdosering

Det er intet spesifikt antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antihemoragika, proteasehemmere, ATC-kode: B02A B01

Aprotinin er en bredspektret proteasehemmer med antifibrinolytiske egenskaper. Ved dannelse av reversible støkiometriske enzymhemmerkomplekser, virker aprotinin som en hemmer av humant trypsin, plasmin, kallikrein i plasma og vev, og hemmer dermed fibrinolysen.

Det hemmer også aktivisering av koagulasjon i kontaktfasen som både initierer antikoagulasjon og fremmer fibrinolyse.

Data fra en global samling placebokontrollerte studier hos pasienter som gjennomgår koronar bypass (CABG), viser at insidensen av økt kreatinin i serum >0,5 mg/dl over nivåer før behandling var statistisk høyere på 9,0 % (185/2047) i aprotiningruppen med full dose sammenlignet med 6,6 % (129/1957) i placebogruppen, med en odds ratio på 1,41 (1,12–1,79). I de fleste tilfellene var nedsatt nyrefunksjon etter operasjon ikke alvorlig og reversibel. Insidensen av økt kreatinin i serum >2,0 mg/dl over baseline var tilsvarende (1,1 % vs. 0,8 %) både i aprotiningruppen med full dose og i placebogruppen med en odds ratio på 1,16 (0,73–1,85) (se pkt. 4.4).

Mortalitet på sykehusene i samlede randomiserte kliniske studier er oppsummert i tabellen nedenfor:

Mortalitet på sykehusene i samlede randomiserte kliniske studier (Populasjon: Alle globale pasienter med koronar bypass godkjent med hensyn til sikkerhet)					
Populasjon	Full dose med aprotinin		Placebo		Odds ratio (95 % KI)
	n / N	%	n / N	%	
Alle CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Primær CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Gjentatt CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Etter intravenøs injeksjon distribueres aprotinin raskt i det totale ekstracellulære rommet, og fører til en initial reduksjon i aprotininkonsentrasjon i plasma med en halveringstid på 0,3–0,7 timer. På senere tidspunkt (f.eks. >5 timer etter dosen) er det en terminal eliminasjonsfase med en halveringstid på 5–10 timer.

Placenta er sannsynligvis ikke fullstendig ugjennomtrengelig for aprotinin, men transporten synes å skje svært langsomt.

Metabolisme, eliminasjon og utskillelse

Aprotininmolekylet metaboliseres til kortere peptider eller aminosyrer ved lysosomal aktivitet i nyrene. Urinutskillelsen av aktivt aprotinin står for <5 % av dosen hos mennesker. Hos friske frivillige som fikk injeksjoner med ¹³¹I-aprotinin, utskilles 25–40 % av radiomerket substans som metabolitter i urinen innen 48 timer. Disse metabolittene manglet enzymhemmende aktivitet.

Farmakokinetiske studier er ikke tilgjengelige hos pasienter med terminal nyresvikt. Studier hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon har ikke vist klinisk signifikante farmakokinetiske endringer eller åpenbare bivirkninger. En spesiell dosejustering er ikke påkrevet.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Akutt toksisitet

Hos rotte, marsvin, kanin og hund ga høye, raskt injiserte doser (>150 000 KIU/kg) redusert blodtrykk av varierende grad, som raskt gikk tilbake.

Reproduksjonstoksitet

Daglige doser på opptil 80 000 KIU/kg ga ingen maternal toksisitet, embryotoksitet eller føtotoksitet i intravenøse studier hos rotte. Daglige doser på opptil 100 000 KIU/kg påvirket ikke vekst og utvikling hos unge, og doser på 200 000 KIU/kg/dag var ikke teratogene. Daglige intravenøse doser på 100 000 KIU/kg ga ingen holdepunkter for maternal toksisitet, embryotoksitet, føtotoksitet eller teratogenisitet hos kanin.

Mutagent potensiale

Aprotinin ga en negativ mutagen respons i Salmonella/mikrosom og *B. subtilis*-test for DNA-skade.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

[Fylles ut nasjonalt]

6.2 Uforlikeligheter

[Fylles ut nasjonalt]

6.3 Holdbarhet

[Fylles ut nasjonalt]

6.4 Oppbevaringsbetingelser

[Fylles ut nasjonalt]

6.5 Emballasje (type og innhold)

[Fylles ut nasjonalt]

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Parenterale legemidler bør inspiseres visuelt for partikler og fargeforandringer før administrering. Rester av oppløsning skal ikke oppbevares for senere bruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post}>

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

[Fylles ut nasjonalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

[Fylles ut nasjonalt]

10. OPPDATERINGSDATO

[Fylles ut nasjonalt]

PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

<Legemiddel som inneholder aprotinin>

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege/kirurg som har gitt deg <legemiddel som inneholder aprotinin>.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva <legemiddel som inneholder aprotinin> er, og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker <legemiddel som inneholder aprotinin>
3. Hvordan du bruker <legemiddel som inneholder aprotinin>
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer <legemiddel som inneholder aprotinin>
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva <legemiddel som inneholder aprotinin> er og hva det brukes mot

<Legemiddel som inneholder aprotinin> tilhører en gruppe legemidler som kalles antifibrinolytika, dvs. legemidler til forebygging av blodtap.

<Legemiddel som inneholder aprotinin> kan hjelpe til å redusere mengden blod du mister under og etter hjerteoperasjon. Det brukes også til å redusere behovet for blodoverføring under og etter hjerteoperasjoner. Legen/kirurgen mener at du har nytte av behandling med <legemiddel som inneholder aprotinin>, fordi du har økt risiko for å miste mye blod siden du skal gjennomgå en bypass hjerteoperasjon med bruk av sirkulasjon utenfor kroppen din (hjerte-lungemaskin).

Legen din vil gi deg aprotinin etter nøye vurdering av nytte og risiko, samt alternative tilgjengelige behandlingsmetoder.

2. Hva du må vite før du bruker <legemiddel som inneholder aprotinin>

Du skal ikke få <legemiddel som inneholder aprotinin>

- dersom du er **allergisk overfor <legemiddel som inneholder aprotinin>** eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom en **positiv test for såkalte aprotininspesifikke IgG antistoffer** foreligger, som viser økt risiko for en allergisk reaksjon overfor <legemiddel som inneholder aprotinin>.
- dersom det ikke kan utføres en test for aprotininspesifikke IgG antistoffer før behandling, og du har fått eller mistenker å ha fått <legemiddel som inneholder aprotinin> i de siste 12 månedene.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege før du får <legemiddel som inneholder aprotinin>.

Fortell legen din dersom noe av følgende gjelder deg, det kan hjelpe han eller henne å avgjøre om <legemiddel som inneholder aprotinin> er egnet for deg:

- **Nyrene dine ikke fungerer som de skal.** Hvis du har nyreproblemer skal <legemiddel som inneholder aprotinin> kun brukes dersom legen/kirurgen mener du vil ha nytte av det.
- **Du har fått eller mistenker å ha fått aprotinin eller fibrinlim som inneholder aprotinin de siste 12 månedene.**

Dersom noe av dette gjelder deg vil legen avgjøre om <legemiddel som inneholder aprotinin> er egnet for deg eller ikke.

Du vil kun få <legemiddel som inneholder aprotinin> hvis legen har tatt **blodprøver først** og sjekket om det er egnet for deg (dvs. en egnet test for aprotininspesifikke IgG antistoffer), hvis ikke kan andre legemidler være et bedre valg for deg.

Du vil bli overvåket nøye med hensyn til en allergisk reaksjon mot legemidlet, og legen/kirurgen vil behandle symptomene som kan oppstå. Standard akuttbehandling mot alvorlig allergiske reaksjoner skal være lett tilgjengelig under behandlingen med <legemiddel som inneholder aprotinin>.

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt av <legemiddel som inneholder aprotinin> hos barn under 18 år er ikke klarlagt.

Andre legemidler og <legemiddel som inneholder aprotinin>

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Du bør spesielt fortelle legen din dersom du tar:

- legemidler som brukes til å løse opp blodpropper, slik som streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA)
- aminoglykosider (antibiotika, legemidler som brukes til behandling av infeksjoner)

Det er anbefalt at legen/kirurgen bør gi heparin (et legemiddel til forebygging av blodpropper) før og under operasjonen i tillegg til <legemiddel som inneholder aprotinin>. Legen din vil tilpasse dosen med heparin basert på resultatene av blodprøvene dine.

Graviditet og amming

Rådfør deg med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Dersom du er gravid eller ammer skal <legemiddel som inneholder aprotinin> kun brukes dersom legen/kirurgen mener du vil ha nytte av det. Legen din vil diskutere risiko og fordeler ved bruk av dette legemidlet med deg.

3. Hvordan du bruker <legemiddel som inneholder aprotinin>

Anbefalt dosering for voksne er:

Du vil få en liten mengde <legemiddel som inneholder aprotinin> (1 ml) før operasjonen starter, for å sjekke om du er allergisk mot <legemiddel som inneholder aprotinin>. Legemidler som brukes til å forebygge symptomer på allergi (H₁-antagonist og en H₂-antagonist) kan gis 15 minutter før testdosen med <legemiddel som inneholder aprotinin>.

Hvis det ikke er tegn til allergi, vil du få 100–200 ml <legemiddel som inneholder aprotinin> over 20–30 minutter, etterfulgt av 25–50 ml per time (maks. 5–10 ml/minutt) inntil operasjonen er ferdig.

Du vil vanligvis ikke få mer enn 700 ml med <legemiddel som inneholder aprotinin> på én gang.

Det er ingen spesielle doseringsanbefalinger for eldre pasienter eller for pasienter med dårlig nyrefunksjon.

<Legemiddel som inneholder aprotinin> gis vanligvis til deg i liggende stilling, og gis ved sakte injeksjon eller infusjon (som et drypp) via et kateter i en av de store venene i kroppen din.

Dersom du har fått mer <legemiddel som inneholder aprotinin> enn anbefalt dose

Det finnes ingen spesielle stoffer som motvirker effektene av <legemiddel som inneholder aprotinin>.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Selv om allergiske reaksjoner er sjeldne hos pasienter som får <legemiddel som inneholder aprotinin> for første gang, har pasienter som har fått <legemiddel som inneholder aprotinin> mer enn én gang økt sannsynlighet for å få en allergisk reaksjon. Symptomene på en allergisk reaksjon kan omfatte:

- **pustevansker**

- **redusert blodtrykk**
- **kløe, utslett og elveblest**
- **kvalme**

Dersom noe av dette oppstår når du får <legemiddel som inneholder aprotinin> vil legen/kirurgen avslutte behandlingen med legemidlet.

Andre bivirkninger er:

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 pasienter

- brystmerter (*myokardiskemi, koronar okklusjon/trombose*), hjerteinfarkt
- lekkasje av hjertets væske til omkringliggende hulrom (*perikardial effusjon*)
- blodpropp (*trombose*)
- nyresykdom (*akutt nyresvikt, renal tubulær nekrose*)
- mindre urinmengde enn normalt

Sjeldne: kan forekomme hos opptil 1 av 1000 pasienter

- blodpropper i blodårer (*arterier*)
- alvorlig allergisk reaksjon (*anafylaktisk/anafylaktoid reaksjon*)

Svært sjeldne: (kan forekomme hos opptil 1 av 10 000 pasienter)

- hevelse i huden på eller rundt på injeksjonsstedet (*reaksjoner på injeksjons- og infusjonsstedet, årebetennelse (trombo-) flebitt på infusjonsstedet*)
- blodpropp i lungene (*lungeemboli*)
- alvorlig blodpropplidelse som gir vevsskader og blødninger (*disseminert intravaskulær koagulasjon*)
- blodet har ikke evne til levre seg eller koagulere som normalt (*koagulopati*)
- alvorlig allergisk sjokk (*anafylaktisk sjokk*), som kan være livstruende

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget.

5. Hvordan du oppbevarer <legemiddel som inneholder aprotinin>

[Fylles ut nasjonalt]

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av <legemiddel som inneholder aprotinin>

[Fylles ut nasjonalt]

Hvordan <legemiddel som inneholder aprotinin> ser ut og innholdet i pakningen

[Fylles ut nasjonalt]

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

[Se Vedlegg I - Fylles ut nasjonalt]

{Navn og adresse}

<{tlf}>

<{faks}>

<{e-post}>

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert <{MM/ÅÅÅÅ}> <{måned ÅÅÅÅ}>.

[Fylles ut nasjonalt]