

Bilaga III

Föreslagen översättning av Produktresumé och Bipacksedel

**PRODUKTRESUMÉ
OCH BIPACKSEDEL**

PRODUKTRESUMÉ

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDELETS NAMN

<Aprotinin-innehållande läkemedel>
[Se Annex I – Kompletteras nationellt]

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

[Kompletteras nationellt]

3 LÄKEMEDELSFORM

[Kompletteras nationellt]

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aprotinin är indicerat för profylaktisk användning för att minska blodförlust och blodtransfusion hos vuxna patienter som löper en hög risk för omfattande blodförlust under en isolerad kranskärlsoperation (d.v.s. kranskärlsoperation som inte kombineras med annan kardiovaskulär kirurgi).

Aprotinin ska endast användas efter en noggrann risk/nytta-bedömning och med hänsyn till att alternativa behandlingar finns tillgängliga (se avsnitt 4.4 och 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Ett lämpligt aprotininspecifikt IgG-antikroppstest kan övervägas före administrering av aprotinin (se avsnitt 4.3).

Vuxna:

På grund av risk för allergiska/anafylaktiska reaktioner ska en 1 ml testdos (10 000 KIE) ges till samtliga patienter minst 10 minuter före resterande dos. Om testdosen på 1 ml tolereras kan den terapeutiska dosen ges. En H₁-antagonist och en H₂-antagonist kan ges 15 minuter före testdosen med aprotinin. Standardutrustning för akutbehandling av anafylaktiska och allergiska reaktioner bör alltid finnas lättillgängligt (se avsnitt 4.4).

En bolusdos på 1-2 000 000 KIE administreras som en långsam intravenös injektion eller infusion under 20-30 minuter, efter att induktion av anestesi påbörjats men före sternotomi. Ytterligare 1-2 000 000 KIE ges som tillsats till hjärt-lungmaskinens "prime"-lösning. För att undvika fysikalisk inkompatibilitet mellan aprotinin och heparin när man tillsätter det till "prime"-lösningen, måste varje medel tillsättas under återcirkulering av "prime"-lösningen för att säkerställa en adekvat utspädning innan man tillsätter det andra medlet.

Efter den initiala bolusinfusionen ges 250-500 000 KIE per timme som kontinuerlig infusion tills operationen är klar.

Den totala mängden aprotinin per behandlingsomgång ska i allmänhet inte överskrida 7 000 000 KIE.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för aprotinin hos barn under 18 år har ännu inte fastställts.

Nedsatt njurfunktion

Tillgänglig klinisk erfarenhet tyder på att dosen inte behöver justeras till patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

Det finns inga data gällande dosrekommendationer till patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Rapporter från klinisk erfarenhet har inte identifierat några skillnader i svar hos äldre patienter.

Administreringssätt

Aprotinin ska infunderas via en central venkateter. Samma lumen ska inte användas för att administrera andra läkemedel. När en central flerlumenkateter används krävs inte en separat kateter.

Aprotinin får endast ges till liggande patienter, och måste ges långsamt (max 5-10 ml/min) som en intravenös injektion eller kort infusion.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med ett positivt resultat från ett aprotininspecifikt IgG-antikroppstest löper en högre risk för att drabbas av anafylaktisk reaktion vid behandling med aprotinin. Därför är aprotinin kontraindicerat hos dessa patienter. Om det inte är möjligt att genomföra ett aprotininspecifikt IgG-antikroppstest före behandling är aprotinin kontraindicerat för de patienter som tros ha fått läkemedlet eller fibrinvävnadslim under de senaste 12 månaderna.

4.4 Varningar och försiktighet

Aprotinin ska inte användas när en kranskärlsoperation kombineras med annan kardiovaskulär kirurgi, på grund av att risk/nytta-balansen inte har fastställts för användning av aprotinin under andra kardiovaskulära procedurer.

Laborativ övervakning av antikoagulation under hjärt-lung-bypass

Aprotinin är inte ett heparinsparande läkemedel och det är viktigt att adekvat antikoagulation med heparin bibehålls under aprotinin-behandlingen. Ökningar i partiell tromboplastintid (PTT) och celit-ACT (Activated Clotting Time) förväntas hos aprotinin-behandlade patienter under operation, och under timmarna efter operation. **Därför ska partiell tromboplastintid (PTT) inte användas för att bibehålla adekvat antikoagulation med heparin. Hos patienter som genomgår hjärt-lung-bypass med aprotinin-behandling rekommenderas en av tre metoder för att bibehålla adekvat antikoagulation: ACT (Activated Clotting Time), Fast heparindosering, eller Heparintitrering (se nedan). Om ACT används för att bibehålla adekvat antikoagulation, rekommenderas en celit-ACT på minst 750 sekunder eller ett kaolin-ACT på minst 480 sekunder, oberoende av effekterna av hemodilution och hypotermi, i närvaro av aprotinin.**

Anvisning vid användning i samband med extrakorporeal cirkulation:

En av följande metoder rekommenderas för att bibehålla adekvat antikoagulation hos patienter som ges hjärt-lung-bypass med aprotinin-behandling:

- **ACT (Activated Clotting Time)**
ACT-bestämning är inte ett standardiserat koagulationstest, och olika utformningar av analysen påverkas olika av aprotinin. Testet påverkas vidare av varierande spädningseffekter och temperaturen under hjärt-lung-bypassen. Det har observerats att kaolinbaserade ACT-värden inte förlängs i samma utsträckning av aprotinin som diatomacejord- (celit) baserade ACT-värden. Då protokollen varierar, rekommenderas ett celit-ACT på minst 750 sekunder eller ett kaolin-ACT på minst 480 sekunder, oberoende av effekterna av hemodilution och hypotermi, i närvaro av aprotinin. Konsultera tillverkaren av ACT-testet angående tolkning av analysen i närvaro av aprotinin.

- **Fast heparindosering**
En standarddos heparin, administrerad som laddningsdos före kanylering av hjärtat, ska sammanlagd med den mängd heparin som getts i "prime"-volymen till hjärt-lung-bypass-kretsen, uppgå till minst 350 IE/kg. Ytterligare heparin ges i en fast dosregim baserad på patientens vikt och tid i hjärtlungmaskin.
- **Bestämning av heparinnivåer**
Protamintitrering kan användas för att mäta heparinnivåer. Denna metod påverkas inte av aprotinin. En dos-responsbedömning för heparin, fastställd med hjälp av protamintitrering, ska göras innan aprotinin ges för att bestämma laddningsdosen av heparin. Ytterligare heparin ges baserat på de heparinnivåer som uppmättes vid protamintitreringen. Heparinnivåerna under bypassproceduren får inte tillåtas att sjunka under 2,7 IE/ml (2,0 mg/kg), eller under den nivå som indikerades vid dos-responstestet för heparin, som genomfördes innan aprotinin gavs.

Hos aprotinin-behandlade patienter ska heparinneutralisering med protamin, efter avslutad hjärt-lung-bypass, antingen baseras på ett fastställt förhållande till mängden heparin som givits, eller kontrolleras med en protamintitreringsmetod.

Viktigt: aprotinin är inte ett heparinsparande läkemedel.

Konservering av kärltransplantat

Blod som dras från den centrala infusionskatetern med aprotinin bör inte användas för konservering av kärltransplantat.

Återexponering för aprotinin

Administrering av aprotinin kräver noggrann risk/nytta-bedömning, framför allt hos patienter som fått aprotinin (inkluderande aprotininnehållande fibrinvävnadslim) tidigare, för att en allergisk reaktion kan uppkomma (se avsnitt 4.3 och 4.8). Även om majoriteten av anafylaxi-fallen inträffar efter upprepad behandling inom de första 12 månaderna, så har även enstaka fall av anafylaxi rapporterats efter upprepad behandling efter mer än 12 månader. Standardutrustning för akutbehandling av allergiska/anafylaktiska reaktioner bör finnas lättillgängligt under aprotinin-behandling.

Bedömning av risk för allergiska reaktioner

Alla patienter som behandlas med aprotinin bör först ges en testdos för att bedöma risken för allergiska reaktioner (se avsnitt 4.2). Testdosen med aprotinin bör endast administreras när utrustning för att hantera akuta anafylaktiska reaktioner finns tillgängliga på plats.

Nedsatt njurfunktion

Resultat från nyligen utförda observationsstudier indikerar att aprotinin kan utlösa en njurfunktionsnedsättning, särskilt hos patienter med redan nedsatt njurfunktion. En analys av alla poolade placebokontrollerade studier hos patienter som genomgår kranskärlsoperation har visat förhöjda nivåer av serumkreatinin >0,5 mg/dl över baseline, hos patienter behandlade med aprotinin (se avsnitt 5.1). Noggrann bedömning av risk/nytta-balansen rekommenderas därför före administrering av aprotinin till patienter med redan nedsatt njurfunktion, eller med riskfaktorer (som t.ex. samtidig behandling med aminoglykosider).

En ökning av njursvikt och dödlighet jämfört med åldersmatchade historiska kontroller har rapporterats för aprotinin-behandlade patienter som genomgår kranskärlsoperation med svår hypotermisk cirkulationssvikt under operation av aortan. Adekvat antikoagulation med heparin måste säkerställas (se även ovan).

Dödlighet

Information om dödlighet från randomiserade kliniska prövningar finns i avsnitt 5.1.

Ett samband mellan aprotinin-användning och en ökad dödlighet har rapporterats i några icke-randomiserade observationsstudier (t.ex. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008) medan andra icke-randomiserade studier inte har visat sådana samband (t.ex. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). I dessa studier administrerades aprotinin vanligtvis till patienter som hade fler riskfaktorer för ökad dödlighet före kirurgi än patienter i de andra behandlingsarmarna.

De flesta av dessa studier har inte tagit hänsyn till skillnaderna i riskfaktorer vid baseline, och dessa riskfaktors påverkan på resultatet är inte känd. Därför är tolkningen av dessa observationsstudier begränsad, och ett samband mellan aprotinin och en ökad dödlighet kan varken påvisas eller motbevisas. Därför bör aprotinin endast användas som det är godkänt, d.v.s. vid isolerad kranskärlsoperation efter noggrann bedömning av de potentiella riskerna och fördelarna.

En publikation av Fergusson et al 2008 analyserade data från en randomiserad, kontrollerad prövning, BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), och rapporterade om en högre dödlighet för aprotinin-behandlade patienter jämfört med patienter som behandlats med tranexamsyra eller aminokapronsyra. Men på grund av flera metodologiska brister kan ingen tydlig slutsats gällande kardiovaskulära risker dras från BART-studiens resultat.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Aprotinin ger en dosberoende hämning av effekten av trombolytika (t.ex. streptokinas, urokinas och alteplas/rtPA).

Aprotinin kan utlösa en nedsättning av njurfunktionen, särskilt hos patienter med underliggande nedsättning av njurfunktionen. Aminoglykosider är en riskfaktor för nedsättning av njurfunktionen.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier hos gravida kvinnor. Djurstudier visar inte på teratogena eller embryotoxiska effekter av <Aprotinin-innehållande läkemedel>.

<Aprotinin-innehållande läkemedel> bör endast användas under graviditet om den potentiella fördelen överväger den potentiella risken. I händelse av allvarliga biverkningar (som anafylaktisk reaktion, hjärtstopp etc.) och behandling av dessa biverkningar, måste skada på fostret tas med i risk/nytta-bedömningen.

Amning

Uppgift saknas om aprotinin passerar över i modersmjölk. Men eftersom aprotinin inte är biotillgängligt efter oral administrering, förväntas inte läkemedel i mjölken ge någon systemisk effekt på det ammade barnet.

Fertilitet

Det finns inga adekvata och välkontrollerade studier gällande fertilitet hos män eller kvinnor.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Ej relevant.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten hos <Aprotinin-innehållande läkemedel> har utvärderats i mer än 45 fas II- och fas III-studier inkluderande mer än 3800 patienter som exponerats för aprotinin. Totalt upplevde ca 11 % av aprotinin-behandlade patienter biverkningar. Den allvarligaste biverkan var hjärtinfarkt. Biverkningsprofilen bör tolkas med hänsyn till de kirurgiska omständigheterna.

Sammanfattning av biverkningarna i tabellformat

Biverkningar baserade på alla placebokontrollerade kliniska studier med aprotinin sorterade efter CIOMS III frekvenskategorier (aprotinin n=3817 och placebo n=2682; status: april 2005) är listade nedan:

Frekvenserna definieras enligt följande:

Vanliga: $\geq 1/100$, $< 1/10$

Mindre vanliga: $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$

Sällsynta: $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta: $< 1/10\ 000$

Ingen känd frekvens: kan inte beräknas från tillgängliga data

MedDRA Standard-klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta
Immunsystemet			Allergisk reaktion Anafylaktisk/anafylaktoid reaktion	Anafylaktisk chock (potentiellt livshotande)
Blodet och lymfsystemet				Disseminerad intravaskulär koagulation Koagulopati
Hjärtat		Myokardischemi Koronarkärls- okklusion/trombos Hjärtinfarkt Perikardiell effusion		
Blodkärll		Trombos	Arteriell trombos (och dess organspecifika effekter som kan uppkomma i vitala organ, som t.ex. njurar, lungor och hjärna)	Lungemboli
Njurar och urinvägar		Oliguri, akut njursvikt, renal tubulär nekros		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringssätet				Reaktioner vid injektions- och infusionsstället (Trombo-)flebit vid infusionsstället

- Biverkningar rapporterade efter lansering är skrivna med **fet och kursiv stil**

Beskrivning av utvalda biverkningar

Allergiska / anafylaktiska reaktioner är sällsynta hos patienter som inte exponerats för aprotinin tidigare. Vid händelse av upprepad behandling kan incidensen av allergiska/anafylaktiska reaktioner nå 5 %. En retrospektiv granskning visade att incidensen av allergiska/anafylaktiska reaktioner efter upprepad behandling ökar om den upprepade behandlingen sker inom 6 månader efter första administreringen (5,0 % för upprepad behandling inom 6 månader och 0,9 % för upprepad behandling efter mer än 6 månader). En retrospektiv genomgång antyder att incidensen av svåra anafylaktiska reaktioner mot aprotinin kan öka ytterligare om patienter återexponeras fler än två gånger under 6 månader. Även om en andra exponering för aprotinin har tolererats utan symtom, så kan en ytterligare administrering orsaka en svår allergisk reaktion eller anafylaktisk chock med, i mycket sällsynta fall, dödlig utgång.

Symtomen på allergisk/anafylaktisk reaktion kan inkludera:

Andningsvägar: astma (bronkospasm)

Kardiovaskulära systemet: hypotension

Hud: pruritus, utslag, urtikaria
Magtarmkanalen: illamående

Om allergiska reaktioner uppkommer under injektion eller infusion ska administreringen avbrytas omedelbart. Akutbehandling kan krävas, d.v.s. adrenalin, volymsubstitution och kortikosteroider.

Kardiovaskulära systemet

I en poolad analys av alla placebo-kontrollerade studier var incidensen av hjärtinfarkt som rapporterats av prövare för aprotinin-behandlade patienter 5,8 % jämfört med 4,8 % hos placebo-behandlade patienter. Skillnaden mellan grupperna var 0,98 % (aprotinin n=3817 och placebo n=2682; status: april 2005).

En tendens till ökad incidens av hjärtinfarkt i samband med aprotinin observerades i några studier, medan andra studier visade en lägre incidens jämfört med placebo.

Dödlighet

Se avsnitt 4.4 angående risk för dödlighet vid användning av aprotinin.

4.9 Överdoser

Det finns ingen specifik antidot.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Hemostatika, proteinashämmande medel
ATC-kod: B02AB01

Aprotinin är en bredspektrum-proteashämmare som har fibrinolyshämmande egenskaper. Genom att bilda reversibla, stökiometriska komplex med enzym, hämmar aprotinin humant trypsin, plasmin, plasmakallikrein och vävnadskallikrein, och hämmar därmed fibrinolys. Det hämmar även kontaktfasaktivering som initierar koagulationen och främjar fibrinolys.

Data från Bayers globala pool av placebokontrollerade studier på patienter som genomgår kranskärlsoperation (CABG) visade att incidensen av serumkreatinin-nivåer >0,5 mg/dl högre än baseline var statistiskt högre för 9,0 % (185/2047) i gruppen som fick fulldos aprotinin, jämfört med 6,6 % (129/1957) i placebogruppen, med en oddskvot på 1,41 (1,12-1,79). I en majoritet av fallen var postoperativt nedsatt njurfunktion inte allvarlig och reversibel. Incidensen av serumkreatinin-nivåer >2,0 mg/dl högre än baseline var likartad (1,1 % vs. 0,8 %) både i gruppen som fick fulldos aprotinin och placebogruppen, med en oddskvot på 1,16 (0,73-1,85) (se avsnitt 4.4).

Dödlighet på sjukhus i Bayers randomiserade kliniska prövningar sammanfattas i tabellen nedan:

Dödlighet på sjukhus i Bayers randomiserade kliniska prövningar (population: alla patienter globalt som genomgår kranskärlsoperation (CABG), validerade för säkerhet)					
Population	Fulldos aprotinin		Placebo		Oddsquot (95 % KI)
	n / N	%	n / N	%	
Alla CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Primär CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Upprepad CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Efter intravenös injektion distribueras aprotinin snabbt i det extracellulära utrymmet, vilket leder till en initial minskning i aprotinins plasmakoncentration, med en halveringstid på 0,3-0,7 timmar. Vid senare tidpunkter (d.v.s. mer än 5 timmar efter administrering) är det en terminal eliminationsfas med en halveringstid på ca 5-10 timmar.

Placentan är antagligen inte helt ogenomtränglig för aprotinin, men genomträngningen verkar gå mycket långsamt.

Metabolism, eliminering och utsöndring

Aprotininmolekylen metaboliseras till kortare peptider eller aminosyror genom lysosomal aktivitet i njurarna. I människa utsöndras mindre än 5 % av dosen oförändrat via urinen. Efter injektion av ¹³¹I-aprotinin i friska frivilliga utsöndrades 25-40 % av märkt substans inom 48 timmar i form av metaboliter i urinen. Dessa metaboliter saknade enzymhämmande aktivitet.

Inga farmakokinetiska studier på patienter med terminal njursvikt finns tillgängliga. Studier på patienter med njursvikt visade inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska variationer eller uppenbara biverkningar. En särskild dosjustering är inte nödvändig.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Akut toxicitet

Hos råtta, marsvin, kanin och hund orsakade en högdosinjektion (>150 000 KIE/kg) snabbt en minskning av blodtrycket i olika omfattning, vilken snabbt avtog.

Reproduktionstoxikologi

I studier på råtta med intravenös administrering orsakade dagliga doser på upp till 80 000 KIE/kg ingen mödra-, embryo- eller fostertoxicitet. Dagliga doser upp till 100 000 KIE/kg påverkade inte tillväxt eller utveckling av unga djur, och doser på 200 000 KIE/kg/dag var inte teratogena. I kanin orsakade dagliga intravenösa doser på 100 000 KIE/kg inga bevis för mödra-, embryo-, fostertoxicitet eller teratogenicitet.

Mutagen potential

Aprotinin gav ett negativt mutagent svar i Salmonella/mikrosom och *B. subtilis* DNA-skadesystemet.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

[Kompletteras nationellt]

6.2 Inkompatibiliteter

[Kompletteras nationellt]

6.3 Hållbarhet

[Kompletteras nationellt]

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

[Kompletteras nationellt]

6.5 Förpackningstyp och innehåll

[Kompletteras nationellt]

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt med avseende på partiklar och färgförändring före administrering. Överbliven lösning bör inte sparas för senare användning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Se Annex I - Kompletteras nationellt]

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

[Kompletteras nationellt]

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE / FÖRNYAT GODKÄNNANDE

[Kompletteras nationellt]

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

[Kompletteras nationellt]

BIPACKSEDEL

Bipacksedeln: Information till patienten

<Aprotinin-innehållande läkemedel>

[Se Annex I - Kompletteras nationellt]

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare/kirurg som ger dig <Aprotinin-innehållande läkemedel>.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad <Aprotinin-innehållande läkemedel> är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges <Aprotinin-innehållande läkemedel>
3. Hur du använder <Aprotinin-innehållande läkemedel>
4. Eventuella biverkningar
5. Hur <Aprotinin-innehållande läkemedel> ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad <Aprotinin-innehållande läkemedel> är och vad det används för

<Aprotinin-innehållande läkemedel> tillhör en grupp läkemedel som kallas fibrinolyshämmande medel, d.v.s. läkemedel som förebygger blodförlust.

<Aprotinin-innehållande läkemedel> kan hjälpa till att minska blodförlusten du har under och efter en hjärtoperation. Det används också för att minska behovet av blodtransfusion under och efter en hjärtoperation. Läkaren/kirurgen har beslutat att du skulle ha nytta av behandling med <Aprotinin-innehållande läkemedel> för att du löper en ökad risk för stor blodförlust, då du kommer genomgå en bypassoperation med blodcirkulation utanför kroppen (hjärt-lungmaskin).

Läkaren kommer ge dig aprotinin efter noggrann bedömning av fördelarna och riskerna samt tillgängliga alternativa behandlingar.

2. Vad du behöver veta innan du får <Aprotinin-innehållande läkemedel>

Du ska inte få <Aprotinin-innehållande läkemedel>

- om du är **allergisk mot <Aprotinin-innehållande läkemedel>** eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om det finns ett **positivt aprotinin-specifikt IgG-antikroppstest**, som visar en ökad risk för en allergisk reaktion mot <Aprotinin-innehållande läkemedel>.
- om det inte är möjligt att genomföra ett aprotinin-specifikt IgG-antikroppstest innan behandlingen och du har blivit behandlad, eller misstänker att du blivit behandlad, med <Aprotinin-innehållande läkemedel> under de senaste 12 månaderna.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare innan du får <Aprotinin-innehållande läkemedel>.

Tala om för läkare om något av följande gäller dig, för att underlätta för honom/henne att besluta om <Aprotinin-innehållande läkemedel> är lämpligt för dig:

- **Dina njurar inte fungerar normalt.** Om du har njurproblem ska <Aprotinin-innehållande läkemedel> endast användas om läkaren/kirurgen anser att det är av fördel.
- **Du har blivit behandlad, eller misstänker att du blivit behandlad, med aprotinin eller aprotinin-innehållande fibrinlim under de senaste 12 månaderna.**

Om något av detta gäller dig kommer läkaren att avgöra om <Aprotinin-innehållande läkemedel> är lämpligt för dig eller inte.

<Aprotinin-innehållande läkemedel> kommer endast att ges om din läkare **i förväg har gjort blodtester** för att kontrollera om behandlingen är lämplig (t.ex. ett passande aprotinin-specifikt IgG-antikroppstest). Annars kan andra behandlingar vara ett bättre alternativ för dig.

Du kommer att övervakas noggrant avseende allergiska reaktioner mot läkemedlet och läkaren/kirurgen kommer behandla eventuella symtom du kan uppleva. Standardutrustning för akutbehandling av allvarliga allergiska reaktioner ska finnas tillgänglig under behandling med <Aprotinin-innehållande läkemedel>.

Barn och ungdomar

Säkerheten och effekten av <Aprotinin-innehållande läkemedel> hos barn under 18 år har inte fastställts.

Andra läkemedel och <Aprotinin-innehållande läkemedel>

Tala om för läkaren om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Du bör särskilt tala om för läkaren om du tar:

- läkemedel som används för att lösa upp blodproppar, som t.ex. streptokinas, urokinas, alteplas (r-tPA)
- aminoglykosider (antibiotika, läkemedel som används för att behandla infektioner).

Det rekommenderas att läkaren/kirurgen, i tillägg till <Aprotinin-innehållande läkemedel>, ska ge heparin (ett läkemedel som används för att förebygga blodproppar) före och efter operationen. Din läkare kommer bestämma heparin-dosen baserat på resultat från blodprover.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel. Om du är gravid eller ammar ska <Aprotinin-innehållande läkemedel> endast användas om läkaren/kirurgen anser att det är av nytta. Läkaren kommer diskutera riskerna och nyttan med användning av detta läkemedel med dig.

3. Hur du använder <Aprotinin-innehållande läkemedel>

För vuxna patienter rekommenderas följande dosering:

Före operationen kommer du få en liten mängd <Aprotinin-innehållande läkemedel> (1 ml) för att testa om du är allergisk mot det <Aprotinin-innehållande läkemedel>. Läkemedel som förebygger allergisymtom (H_1 -antagonister eller H_2 -antagonister) kan ges 15 minuter före testdosen <Aprotinin-innehållande läkemedel>.

Om det inte finns några tecken på allergi kommer du få 100-200 ml <Aprotinin-innehållande läkemedel> under 20-30 minuter, följt av 25-50 ml per timme (högst 5-10 ml/min) under resten av operationen.

Vanligtvis kommer du inte få mer än 700 ml <Aprotinin-innehållande läkemedel> vid ett tillfälle.

Det finns inga särskilda dosrekommendationer för äldre patienter eller patienter med nedsatt njurfunktion.

<Aprotinin-innehållande läkemedel> ges vanligtvis när man ligger ner, genom en långsam injektion eller infusion (som ett "dropp") via en kateter in i ett blodkärl i din kropp.

Om du får mer <Aprotinin-innehållande läkemedel> än den rekommenderade dosen

Det finns ingen speciell substans som kan motverka effekterna av <Aprotinin-innehållande läkemedel>.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Även om allergiska reaktioner är sällsynta hos patienter som behandlas med <Aprotinin-innehållande läkemedel> för första gången, så löper patienter som får <Aprotinin-innehållande läkemedel> mer än en gång en ökad risk för en allergisk reaktion. Symtomen på en allergisk reaktion kan inkludera:

- **andningssvårigheter**
- **minskat blodtryck**
- **klåda, utslag och nässelutslag**
- **illamående.**

Om något av detta drabbar dig när du får <Aprotinin-innehållande läkemedel> kommer läkaren/kirurgen avsluta behandlingen med läkemedlet.

Andra biverkningar är:

Mindre vanliga: kan drabba upp till 1 av 100 patienter

- bröstsmärta (*myokardischemi, koronar ocklusion/trombos*), hjärtattack (*hjärtinfarkt*)
- läckage av hjärtats vätska till omgivande kroppshåligheter (*preikardiell effusion*)
- blodproppar (*trombos*)
- njursjukdom (*akut njursvikt, renal tubulär nekros*)
- minskad urinmängd

Sällsynta: kan drabba upp till 1 av 1000 patienter

- blodproppar i blodkärl (*artärer*)
- allvarlig allergisk reaktion (*anafylaktisk/anafylaktoid reaktion*)

Mycket sällsynta: kan drabba upp till 1 av 10 000 patienter

- svullnad på eller runt injektionsstället (reaktioner vid injektions-/infusionsstället, (*trombo-flebit* vid infusionsstället)
- blodproppar i lungorna (*lungemboli*)
- allvarlig blodkoaguleringsjukdom som kan resultera i vävnadsskada och blödning (*disseminerad intravaskulär koagulation*)
- oförmåga hos blodet att koagulera normalt (*koagulopati*)
- allvarlig allergisk shock (*anafylaktisk shock*), som kan vara livshotande

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information.

5. Hur <Aprotinin-innehållande läkemedel> ska förvaras

[Kompletteras nationellt]

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

[Kompletteras nationellt]

Innehållsdeklaration

[Kompletteras nationellt]

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

[Kompletteras nationellt]

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

[Se Annex I - Kompletteras nationellt]

Denna bipacksedel ändrades senast

[Kompletteras nationellt]