

Viðauki III

Tillaga að orðalagi fyrir samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðil

**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS
OG FYLGISEÐILL**

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

<Lyf sem innihalda aprótínín>

[Sjá viðauka I – Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

2. INNIHALDSLÝSING

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

3. LYFJAFORM

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aprótínín er ætlað til fyrirbyggjandi notkunar við að draga úr blóðtapi og blóðgjöf hjá fullorðnum sjúklingum sem eru í mikilli hættu á miklu blóðtapi sem fara eingöngu í hjarta lungna hjáveituaðgerð (þ.e. hjáveituaðgerð á kransæð sem tengist ekki annarri kransæðaaðgerð).

Eingöngu skal not aprótínín eftir vandlegt mat á ávinningi og áhættu með í huga aðra meðferðarkosti sem fyrir hendi eru (sjá kafla 4.4 og 5.1)

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Hugleiða má viðeigandi aprótínín sértækt IgG mótefnapróf fyrir gjöf Trasyol (sjá kafla 4.3).

Fullorðnir:

Vegna hættunnar á ofnæmis-/bráðafnæmisviðbrögðum, skal gera próf með 1 ml (10.000 KIU) á öllum sjúklingum að minnsta kosti 10 mínútum áður en afgangurinn af skammtinum er gefinn. Eftir að 1 ml skammturinn hefur verið gefinn án frekari afleiðinga, má gefa lækningalegan skammt. Gefa má H₁ hemil og H₂ hemil 15 mínútum áður en þrífuskammturinn er gefinn. Hvað sem því líður skal almennt búnaður til bráðamefðar við ofnæmi og bráðafnæmi vera tiltækur (sjá kafla 4.4).

Gefa skal 1 - 2 milljóna KIU hleðsluskammt með hægri inndælingu í æð eða í innrennsli á 20 - 30 mínútum eftir svæfingarinnleiðingu og áður en bringubeinsskurður er gerður. Auk þess skal bæta 1 - 2 milljónum KIU í upphafsvökva í dælunni (pump prime) í hjarta- lungnavélinni. Til að forðast ósamrýmanleika Trasyol og heparíns þegar þeim er bætt í upphafsvökvann í dælunni, verður að setja hvert lyf við hringrás vökvans til að tryggja næga þynningu áður en lyfin blandast saman. Upphaflegri inndælingu hleðsluskammts er fylgt eftir með samfelldu innrennsli á 250.000 – 00.000 KIU á klst þar til aðgerð er lokið.

Almennt á heildarmagn aprótíníns í hverri meðferðarlotu ekki að vera meira en 7 milljónir KIU.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 18 ára.

Skert nýrnastarfsemi:

Klínísk reynsla sem fyrir hendi er bendir til að sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi þurfi ekki sérstaka skammtaaðlögun.

Skert lifrarástarfsemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um skammta ráðleggingar handa sjúklingum með skerta lifrarástarfsemi.

Aldraðir:

Klínískri reynsla, sem greint hefur verið frá, hefur ekki sýnt fram á neinn mun á viðbrögðum aldraðra við lyfinu.

Lyfjagjöf

Gefa á aprótíninl um miðlægan æðalegg í bláæð. Ekki má gefa önnur lyf um sama æðalegg. Þegar notaður er fjölleggja miðlægur æðaleggur, þarf ekki sérstakan æðalegg.

Aprótínin má eingöngu gefa sjúklingum liggjandi á bakinu og gefa skal lyfið sem hæga (að hámarki 5-10 ml/mín) inndælingu í bláæð eða í stuttu innrennsli .

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með jákvætt próf sem greinir sérhæfð IgG mótefni gegn aprótíninu eru í aukinni hættu á að fá ofnæmisviðbrögð við aprótínin meðferð. Því skal ekki gefa þeim sjúklingum aprótínin. Sé ekki mögulegt að framkvæma aprótínin sérhæft IgG mótefnapróf fyrir meðferð, skal ekki gefa þeim sjúklingum aprótínin, sem talið er að hafi fengið slík lyf, þar með talin trefjalím, á undanförunum 12 mánuðum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ekki skal nota aprótínin þegar kransæðahjáveituaðgerð með græðlingi er gerð ásamt annarri skurðaðgerð á hjarta, þar sem hlutfall ávinnings gegn áhættu aprótínins í öðrum hjartaaðgerðum hefur ekki veið staðfest.

Rannsóknarstofueftirlit á storkupáttum við hjartalungna hjáveituaðgerð

Aprótínin er ekki heparín sparandi lyf og mikilvægt er að nægilegri segavörn sé viðhaldið með heparíni meðan á meðferð með aprótíninu stendur. Búast má við hækkun á PTT (partial thromboplastin time) og Celite ACT (celite activated clotting time) meðan á skurðaðgerð stendur og næstu klukkustundirnar á eftir, hjá sjúklingum sem fá meðferð með aprótíninu. **Því skal ekki miða við PTT til að viðhalda viðunandi segavörn með heparíni. Hjá sjúklingum sem fara í hjartalungna hjáveituaðgerð og fá aprótínin meðferð, er mælt með einni af þremur eftirfarandi aðferðum til að viðhalda hæfilegri segavörn:**

Virkjuðum storkutíma (ACT; Activated Clotting Time), föstum heparínskammti eða aðlöguðum heparínskammti (sjá hér að neðan). Ef virkjaður storkutími (ACT) er notaður til að viðhalda hæfilegri segavörn þegar aprótínin er notað, er ráðlagt að lágmarks celite-ACT sé 750 sekúndur eða kaolin-ACT sé 480 sekúndur, óháð áhrifum blóðþynningar og kælingar.

Atriði sem þarf að hafa í huga til viðbótar þegar notuð er blóðrás utan líkama:

Hjá sjúklingum sem fara í hjartalungna hjáveituaðgerð og fá aprótínin meðferð, er mælt með einni af eftirfarandi aðferðum til að viðhalda hæfilegri segavörn:

- Virkjaður storkutími (ACT)

Virkjaður storkutími er ekki staðlað storkupróf og áhrif aprótínins eru mismikil í ólíkum prófunaraðferðum. Auk þess hafa mismunandi áhrif þynningar einnig áhrif á prófið svo og hitastigið við hjartalungna hjáveituaðgerðina. Komið hefur í ljós að kaolin virkjaður storkutími hækkar ekki í sama mæli fyrir áhrif aprótínins og kísilgúr (celite) virkjaður storkutími. Framkvæmdalýsingar eru mismunandi, en ráðlagt er þegar aprótínin er gefið að lágmarks celite virkjaður storkutími sé 750 sekúndur eða lágmarks kaolin virkjaður storkutími sé 480 sekúndur, óháð áhrifum af blóðþynningu og kælingu. Ráðfært skal við framleiðanda ACT prófsins varðandi túlkun prófsins þegar aprótínin er til staðar.

- Fastur heparín skammtur

Staðlaður hleðsluskammtur heparíns, gefinn áður en hjartað er tengt við hjartalungnavélina, svo og það heparínmagn sem bætt er í upphafs (prime) vökvann í hjartalungnavélinni, skal í heildina talið vera 350 a.e./kg að lágmarki.

Viðbótar heparín skal gefa í föstum skömmtum byggðum á þyngd sjúklings og lengd hjartalungna hjáveitunnar.

- Ákvörðun heparíngilda

Nota má prótamín aðlögun (titration) til að mæla heparín gildi, en það er aðferð sem verður ekki fyrir áhrifum af aprótíninu. Áður en aprótínin er gefið skal meta viðbrögð við heparín skammti með prótamín aðlögun, til að ákvarða hleðsluskammt heparíns. Viðbótar heparín á að gefa byggt á heparín gildum sem mæld eru með prótamín aðlögun. Heparín gildi við hjáveituaðgerð mega ekki

fara niður fyrir 2,7 einingar/ml (2,0 mg/kg) eða niður fyrir gildið sem mældist í viðbragðs prófi við heparín skammti sem framkvæmt var áður en aprótínin var gefið.

Hjá sjúklingum sem fá aprótínin skal hlutleysing heparíns með prótamíni eftir að hjartalungnahjáveitu lýkur annað hvort byggð á föstu hlutfalli miðað við heparín skammt sem notaður var eða skal stýrt af prótamín aðlögunaraðferð.

Mikilvægt: aprótínin dregur ekki úr notkun heparíns

Geymsla græðlings

Blóð sem tekið er úr miðlægum æðalegg með aprótínini skal ekki nota til að geyma græðling.

Endurtekin útsetning fyrir aprótínini

Gjöf aprótínins, sérstaklega sjúklingum sem fengið hafa aprótínin (þar með talin trefjalím sem innihalda aprótínin), krefst vandlegs mats á ávinningi/áhættu vegna ofnæmisviðbragða sem geta komið fram (sjá kafla 4.3 og 4.8). Þó svo að meirihluti bráðaofnæmistilfella komi fram við endurtekna útsetningu innan 12 mánaða, hefur einnig verið greint frá einstökum tilfellum bráðaofnæmis sem koma við endurtekna útsetningu eftir meira en 12 mánuði. Staðlaður búnaður til bráðameðferðar við ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbrögðum á að vera til staðar meðan á meðferð með aprótínini stendur.

Mat á hugsanlegum ofnæmisviðbrögðum

Allir sjúklingar sem fá aprótínin meðferð skulu fyrst fá reynsluskammt til að meta líkurnar á ofnæmisviðbrögðum (sjá kafla 4.2). Aðeins skal gefa aprótínin reynsluskammtinn þegar fyrir hendi eru aðstæður og búnaður til að meðhöndla bráðaofnæmi á staðnum

Skert nýrnastarfsemi

Niðurstöður í nýlegum áhorfsrannsóknum benda til að aprótínin geti ýtt undir truflun á nýrnastarfsemi, sérstaklega hjá sjúklingum sem hafa skerta nýrnastarfsemi fyrir. Greining á öllum lyfleysu samanburðarrannsóknum hjá sjúklingum sem gengust undir kransæðahjáveitu með græðlingi (CABG) hafa fundið > 0,5 mg/dl hækkun á kreatínini í sermi ofan grunnlínu hjá sjúklingum sem undirgengust aprótínin meðferð (sjá kafla 5.1). Því er mælt með að íhuga vandlega áhættu og ávinning áður en aprótínin er gefið sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða þeim sem eru í áhættuhópi (eins og samtímis meðferð með amínóglýkósíðum).

Greint hefur verið frá fjölgun nýrnabilunartilfella og dauða borið afturvirkir saman við viðmiðunarhóp á sama aldri hjá sjúklingum sem fengu aprótínin við hjartalungna hjáveituaðgerð með mikilli kælingu og hjartastoppi við skurðaðgerð á ósæð í brjóstholi. Því skal nota aprótínin með mikilli varúð við þessar kringumstæður. Tryggja þarf nægjanlega segavörn með heparíni (sjá einnig að ofan).

Dauði:

Upplýsingar um dauða í klínískum rannsóknum með slembiröðuðum hópi má sjá í kafla 5.1.

Greint hefur verið frá tengslum milli aprótínin notkunar og aukinnar dánartíðni í sumum áhorfsrannsóknum sem ekki hafa verið slembiraðaðar (t.d. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008) á meðan aðrar rannsóknir sem ekki hafa verið slembiraðaðar hafa ekki greint frá slíkri tengingu (t.d. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). Í þessum rannsóknum var aprótínin venjulega gefið sjúklingum sem höfðu fleiri áhættuþætti sem leitt gætu til dauða fyrir aðgerð en sjúklingar í öðrum meðferðarhópum.

Flestar rannsóknir sýndu ekki nægilega vel fram á þennan mismun á áhættuþáttum við upphaf rannsóknanna og áhrif þessara áhættuþátta á niðurstöðurnar eru óþekkt. Því er túlkun þessara áhorfsrannsókna takmörkuð og hvorki er hægt að staðfesta né hafna að tengsl séu á milli aprótínin notkunar og aukinnar dánartíðni. Því skal eingöngu nota aprótínin eins og mælt er með í einangraðri kransæðahjáveituaðgerð með græðlingi, eftir vandlegt mat á áhættu og ávinningi. Í grein eftir Fergusson og fleiri sem birtist 2008 var greining á niðurstöðum úr slembiraðaðari stýrðri prófun, BART (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), sem sýndi hærri dánartíðni hjá sjúklingum sem fengu aprótínin borið saman við þá sem fengu tranexamik sýru eða amínókapróik sýru. Hins vegar vantaði ýmislegt upp á aðferðarfræði BART rannsóknarinnar svo ekki er hægt að komast að öruggum niðurstöðum um áhættu á hjarta og æðar út frá niðurstöðum hennar.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Aprótínin er með skammtaháð hemjandi áhrif á virkni storkuþátta, t.d. streptókínasa, urókínasa, alteplase (r-tPA).

Aprótínin getur aukið skerðingu á nýrnastarfsemi, sérstaklega hjá sjúklingum með skerðingu á nýrnastarfsemi fyrir. Aminóglýkósíðar eru áhættuþættir fyrir skerðingu á nýrnastarfsemi.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar viðunandi og vel stýrðar rannsóknir hafa verið gerðar á þunguðum konum. Dýrarrannsóknir hafa ekki sýnt fram á eiturvekun á æxlun eða önnur eituráhrif á fósturvísi vegna aprótínins. Eingöngu skal nota aprótínin á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir hugsanlega áhættu. Komi fram alvarlegar aukaverkanir (eins og bráðaofnæmisviðbrögð, hjartastopp, o.s.frv.) og líkamlegar afleiðingar þeirra, skal taka fósturskemmdir með í útreikninga á mati á áhættu og ávinningi.

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort aprótínin skilst út í brjóstamjólki hjá konum. Hins vegar, þar sem aprótínin hefur ekkert aðgengi eftir inntöku, er ekki gert ráð fyrir að lyfið sem hugsanlega er í mjólkinni, hafi einhver áhrif á barn á brjósti.

Frjósemi

Engar fullnægjandi og vel stýrðar rannsóknir eru til sem varða frjósemi karla eða kvenna.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Á ekki við.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Öryggi aprótínins hefur verið metið í meira and fjörutíu og fimm fasa II og fasa III rannsóknum, þar með talið hjá meira en 3800 sjúklingum sem fengu aprótínin. Í heild sinni fengu um 11% aprótínin sjúklinga aukaverkun. Alvarlegasta aukaverkunin var kransæðastífla. Útskýra skal aukaverkanir fyrir starfsfólki skúðstofu.

Samantekt aukaverkana í töflu

Aukaverkanir eru byggðar á öllum klínískum lyfleysu samanburðarrannsóknum með aprótínini flokkuðum samkvæmt CIOMS III tíðniflokkun (aprótínin n=3817 og lyfleysa=2682; staða: apríl 2005) eru taldar upp í töflunni hér á eftir:

Tíðni er skilgreind sem:

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

Sjaldgæf: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Mjög sjaldgæf: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Koma örsjaldan fyrir: $< 1/10.000$

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum

MedDRA tíðniflokkun samkvæmt líffærakerfum	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar	Koma örsjaldan fyrir
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð Bráðaofnæmisviðbrögð/Óþolsviðbrögð	Ofnæmislost (hugsanlega lífshættulegt)
Blóð og eitlar				Dreifð storknun í æðum Storkukvilli
Hjarta		Blóðþurrð í hjarta Kransæðastífla/segamyndun Hjartaáfall Leki í gollurhúsi		
Æðar		Segamyndun	Segar í slagæðum (og einkenni þess í hverju líffæri fyrir sig sem geta verið í lífsnauðsynlegum líffærum eins og nýrum, lungum eða heila)	Blóðtappi í lunga
Nýru og þvaggfæri		Þvaggþurrð Bráð nýrnabilun Nýrnápípludrep		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað				Viðbrögð á stungu- og/eða innrennslisstað (Sega-)bláæðabólga á stungustað

- Aukaverkanir sem komið hafa fram eftir markaðssetningu eru með **breiðu skáletri**.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbrögð eru mjög sjaldgæf hjá sjúklingum sem ekki hafa fengið aprótínin áður. Ef um er að ræða endurtekna útsetningu getur tíðni ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbragða náð 5 prósentum. Afturvirk skoðun sýndi að tíðni ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbragða eftir endurtekna útsetningu jókst þegar endurtekin útsetning varð innan 6 mánaða frá upphaflegri gjöf (5,0% við endurútsetningu innan 6 mánaða og 0,9% við endurútsetningu eftir lengri tíma en 6 mánuði). Afturvirk skoðun bendir til að tíðni alvarlegra bráðaofnæmisviðbragða við aprótínini geti aukist enn frekar ef sjúklingur er endurútsattur oftar en tvisvar á 6 mánaða tímabili. Jafnvel þegar endurtekin útsetning hefur þolast án einkenna, getur gjöf eftir það leitt til alvarlegra ofnæmisviðbragða eða ofnæmislosts, sem í einstökum tilfellum getur leitt til dauða.

Einkenni ofnæmis-/bráðaofnæmisviðbragða geta verið:

Öndundarfæri: astmi (berkjukrampi)
Hjarta- og æðakerfi: lágþrýstingur
Húð og undirhúð: kláði, útbrot, ofsakláði
Meltingarfæri: ógleði

Ef ofnæmisviðbrögð verða við inndælingu eða innrennsli, skal stöðva gjöf þegar í stað. Þörf getur verið á hefðbundinni bráðameðferð, t.d. adrenalíni, vökvagjöf og barksterum.

Hjarta og æðakerfi

Í greiningu á öllum lyfleysu samanburðarrannsóknum, var tíðni kransæðastíflu, sem tilkynnt var af rannsakendum, 5,8% hjá sjúklingum sem fengu aprótínin borið saman við 4,8% hjá þeim sem fengu lyfleysu, með 0,98% mun milli hópa (aprótínin n=3817 og lyfleysa n=2682; staða: apríl 2005).

Tilhneiging til fjölgunar kransæðastíflutílla samfara aprótínin meðferð sást í sumum rannsóknum, á meðan aðrar rannsóknir sýndu lægri tíðni borið saman við lyfleysu.

Dauði

Varðandi lífshættu við notkun aprótínins, sjá kafla 4.4.

4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt mótefni.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Storkusundrunarhemlar, próteínasa hemlar, ATC-flokkur: B02AB01

Aprótínin er breiðverkandi próteasa hemill sem er með storkusundrunarhemjandi eiginleika. Með því að mynda afturkræft kjörhlutfall ensímhemlandi flétta, virkar aprótínin sem hemill á trypsín, plasmín, plasma kallikrein og kallikrein í vefjum hjá mönnum og hindrar þannig storkueyðingu. Það hemur einnig virkjun blóðstorkumyndunar í snertifasa sem bæði kemur af stað blóðstorkun og ýtir undir storkueyðingu.

Gögn úr samantekt lyfleysu samanburðarrannsókna á heimsvísu hjá sjúklingum sem undirgengust kransæða hjáveituaðgerð með græðlingi (CABG) sýna að tíðni hækkunar á kreatínin í sermi >0,5 mg/dl yfir formeðferðargildum var tölfræðilega hærri við 9,0% (185/2047) í aprótínin hópnum sem fékk fullan skammt borið saman við 6,6% (129/1957) í lyfleysuhópnum, með líkindahlutfall 1,41 (1,12-1,79). Í meirihluta tilfella var skerðing á nýrnastarfsemi eftir aðgerð ekki alvarleg eða gekk til baka. Tíðni hækkana á kreatínin í sermi >2,0 mg/dl fyrir ofan upphafsgildi var svipuð (1,1% á móti 0,8%) bæði við fullan skammt af aprótínin og í lyfleysuhópi, með líkindahlutfall 1,16 (0,73-1,85) (sjá kafla 4.4).

Dánartíðni á sjúkrahúsi í samantekt slembiraðaðra klínískra rannsókna er tekin saman í töflunni hér að neðan:

Dánartíðni á sjúkrahúsi í samantekt klínískra rannsókna (fólksfjöldi: Mat á öryggi allra sjúklinga á heimsvísu sem undirgengust CABG)					
Þýði	Fullur skammtur af aprótínin		Lyfleysa		Líkindahlutfall (95 % KI)
	n/N	%	n/N	%	
Allir sem undirgengust CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Fyrsta CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Endurtekið CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

5.2 Lyfjahvörf

Eftir inndælingu í æð, verður hröð dreifing á aprótínin inn í allt utanfrumurými, sem leiðir til upphafsminnkunar á styrk aprótínins í plasma með helmingunartíma 0,3-0,7 klst. Seinna (þ.e. a.m.k. 5 klst eftir skammtagjöf) er lokabrotthvarfsfasinn með helmingunartíma um 5-10 klst.

Líklegt er að eitthvað berist í fylgju af aprótínin, en gegndræpi virðist vera mjög hægt.

Umbrot, brotthvarf og útskilnaður

Aprótínin mólekúlið er umbrotið í minni peptíð eða amínósýrur með virkni lýsósóma í nýrum. Útskilnaður óbreytts aprótínins um þvag er minna en 5% af skammtinum í mönnum. Eftir inndælingu á ¹³¹I-aprótínin í heilbrigða sjálfboðaliða skildust 25 - 40% út innan 48 klst. sem niðurbrotsefni í þvagi. Umbrotsefnin voru án ensímhamlandi virkni.

Engar rannsóknir á lyfjahvörfum eru fyrir hendi hjá sjúklingum með lokastig nýrnabilunar. Rannsóknir á sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sýndu engar klínískt marktækar breytingar á lyfjahvarffræði eða greinilegar aukaverkanir. Ekki er mælt með sérstakri aðlögun skammta.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Bráð eitrun

Háir skammtar (>150.000 KIU/kg) sem var dælt hratt í rottur, naggrisi, kanínur og hunda ollu mismikilli blóðþrýstingslækkun, sem gekk hratt til baka.

Eiturverkun á æxlun

Engin eituráhrif komu fram á meðgöngu, fóstur eða æxlun hjá rottum sem fengu allt að 80.000 KIU/kg. Daglegir skammtar, allt að 100.000 KIU/kg höfðu ekki áhrif á vöxt og þroska unganna, og skammtar sem námu 200.000 KIU/kg/dag voru ekki fósturskemmandi. Hjá rottum sýndi 100.000 KIU/kg daglegur skammtur í æð engin merki um eituráhrif á móður, fósturvisi, fóstur eða æxlun.

Hugsanleg stökkbreytandi áhrif

Aprótínin gaf neikvæða niðurstöðu hvað varðar stökkbreytandi áhrif í Salmonellu/mikrósómi og *B. Subtilis* DNA skemmdakerfi.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.2 Ósamrýmanleiki

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.3 Geymsluþol

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.5 Gerð íláts og innihald

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Skoða skal lyf sem gefin eru í æð til að athuga hvort í þeim séu agnir eða hvort litabreyting hefur átt sér stað fyrir lyfjagjöf. Ekki skal geyma afgangslausn til síðari nota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{ Nafn og heimilisfang }

< { sími } >

< { bréfasími } >

<{netfang}>

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling lyfsins

<Lyf sem inniheldur aprótínín>
[Sjá Viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða skurðlæknisins sem gaf þér <lyf sem inniheldur aprótínín> ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um <lyf sem inniheldur aprótínín> og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota <lyf sem inniheldur aprótínín>
3. Hvernig nota á <lyf sem inniheldur aprótínín>
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á <lyf sem inniheldur aprótínín>
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um <lyf sem inniheldur aprótínín> og við hverju það er notað

<Lyf sem innihalda aprótínín> eru af flokki lyfja sem kölluð eru storkusundrunarhemlar, þ.e. lyf sem koma í veg fyrir blóðtap.

<Lyf sem inniheldur aprótínín> getur hjálpað til við að draga úr blóðtapi við hjartaaðgerð og eftir hana. Það er einnig notað til að draga úr þörf á blóðgjöf á meðan og eftir hjartaaðgerð.

Læknirinn/skurðlæknirinn telur að meðferð með <lyfi sem inniheldur aprótínín> muni gagnast þér af því að þú ert í aukinni hættu á miklu blóðtapi þar sem þú ert að fara í hjarta hjáveituaðgerð en þar er blóðrásin leidd út fyrir líkamann (í hjarta-lungna vél).

Læknirinn mun gefa þér aprótínín eftir vandlega skoðun á ávinningi og áhættu, og vali á annarri meðferð.

2. Áður en byrjað er að nota <lyf sem inniheldur aprótínín>

Ekki má gefa <lyf sem inniheldur aprótínín>

- ef um er að ræða **ofnæmi fyrir <lyfjum sem innihalda aprótínín>** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef fyrir hendi er **jákvætt aprótínín sérhæft IgG mótefnaþróf**, sem sýni aukna hættu á ofnæmisviðbrögðum við <lyfjum sem innihalda aprótínín>.
- ef ekki er völ á aprótínín sértæku IgG mótefnaþrófi fyrir meðferð og ef þú hefur fengið, eða heldur að þú hafir fengið <lyf sem inniheldur aprótínín> á síðustu 12 mánuðum.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum áður en <lyf sem inniheldur aprótínín> er notað.

Segðu læknum frá því ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig, það hjálpar honum við að ákveða hvort <lyf sem innihalda aprótínín> henta þér:

- **Nýrun starfa ekki fullkomlega.** Ef þú ert með nýrnnavandamál dskal einungin nota <lyf sem innihalda aprótínín> ef læknirinn/skurðlæknirinn telur að það gagnist þér.
- **Ef þú hefur fengið eða telur að þú hafir fengið aprótínín eða aprótínín trefjalím á síðustu 12 mánuðum.**

Ef eitthvað af þessu á við um þig, mun læknirinn ákveða hvort <lyf sem inniheldur aprótínín> henti þér.

<Lyf sem innihalda aprótínín> mun einungis vera gefið ef lækurinn **hefur þegar framkvæmt blóðprufu** til að athuga hvort það hentar þér (t.d. viðeigandi aprótínín sérhæft IgG mótefnapróf), annars geta önnur lyf hentað þér betur.

Fylgst verður náð með hvort þú fáir einhver ofnæmisviðbrögð við lyfinu og lækurinn/skurðlækurinn mun meðhöndla öll einkenni sem þú gætir fengið. Staðlaður bráðaútbúnaður til meðhöndlunar á bráðaofnæmi skal vera fyrir hendi við meðferð með <lyfi sem inniheldur aprótínín>.

Börn og unglingar

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun <lyfja sem innihalda aprótínín> hjá börnum yngri en 18 ára.

Notkun annarra lyfja samhliða <lyfjum sem innihalda aprótínín>

Látið lækurinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Sérstaklega þarf að segja læknum ef þú tekur:

- Lyf sem notuð eru til að eyða blóðtöppum, svo sem streptókínasa, úrókínasa, alteplase (r-tPA)
- Amínóglýkósíð (sýklalyf, lyf sem notuð eru við meðferð sýkinga)

Mælt er með að lækurinn/skurðlækurinn skuli til viðbótar við <lyf sem inniheldur aprótínín>, gefa heparín (lyf sem notað er til að koma í veg fyrir blóðstorkun) fyrir og meðan á aðgerð stendur. Lækurinn mun ákvarða skammtinn af heparíni með hliðsjón af niðurstöðum blóðprófa hjá þér.

Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ef þú ert barnshafandi eða með barn á brjósti skal eingöngu nota <lyf sem innihalda aprótínín> ef lækurinn/skurðlækurinn telur ávinning af því. Lækurinn mun ræða við þig um ávinning og áhættu af notkun lyfsins.

3. Hvernig nota á <lyf sem inniheldur aprótínín>

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna sjúklinga er mælt með eftirfarandi skammtabili:

Þú munt fá lítið magn af <lyfi sem inniheldur aprótínín> (1 ml) áður en skurðaðgerðin hefst, til að kanna hvort þú sért með ofnæmi fyrir lyfinu. Lyf sem notuð eru til að koma í veg fyrir ofnæmi (H1-blokkar og H2 –blokkar) verða hugsanlega gefin 15 mínútum áður en profuskammtur af <lyfi sem inniheldur aprótínín> er gefið.

Ef engin merki eru um ofnæmi, mun þér verða gefið 100 – 200 ml af <lyfi sem inniheldur aprótínín> á 20 til 30 mínútum og síðan 25 – 50 ml á klukkustund (hámark 5 – 10 ml/mín) þar til aðgerðinni lýkur.

Almennt muntu ekki fá meira en 700 ml af <lyfi sem inniheldur aprótínín> í hvert skipti.

Engar sérstakar ráðleggingar eru um skammta handa öldruðum með skerta nýrnastarfsemi.

Þú munt væntanlega fá <lyf sem inniheldur aprótínín> í liggjandi stöðu í hægu innrennsli (með „drippi“), með æðalegg í stóra æð í líkamanum.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um af <lyfi sem inniheldur aprótínín>

Engin sérstök mótefni eru til við áhrifum <lyfja sem innihalda aprótínín>.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Þó svo ofnæmisviðbrögð séu mjög sjaldgæf hjá sjúklingum sem fá <lyf sem innihalda aprótínín> í fyrsta skipti, geta sjúklingar sem fengið hafa <lyf sem innihalda aprótínín> oftast en einu sinni verið í aukinni hættu á ofnæmisviðbrögðum. Einkenni ofnæmisviðbragða geta verið:

- **Öndunarerfiðleikar**
- **Lækkaður blóðþrýstingur**
- **Kláði, útbrot og ofsakláði**
- **Lasleikatilfinning**

Komi eitthvað af þessu fyrir við gjöf <lyfs sem inniheldur aprótínín>, mun lækurinn/skurðlækurinn stöðva lyfjameðferðina.

Aðrar aukaverkanir eru:

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum

- Brjóstverkur (*blóðþurrð í hjarta, kransæðastífla/segamyndun*), hjartaáfall
- Vökvi lekur inn í hólfi sem umlykur hjartað (*leki í gollurhúsi*)
- Blóðtappi (*segamyndun*)
- Nýrnasjúkdómur (*bráð nýrnabilun, nýrnapipludrep*)
- Minni þvaglát en vant er

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá 1 til 1.000 sjúklingum

- Blóðstorknun í æðum (*slagæðum*)
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (*ofnæmis-/óþolsviðbrögð*)

Koma örsjaldan fyrir: geta komið fyrir hjá 1 af hverjum 10.000 sjúklingum

- Bólga í kringum stungustað (*viðbrögð á stungu- eða innrennslisstað, (sega-)bláæðabólga á stungustað*)
- Blóðtappi í lunga (*lungnasegarek*)
- Alvarlegur blóðstorkukvilli sem leiðir til vefjaskemmda og blæðinga (*dreifð storknun í æðum*)
- Blóð storknar ekki eðlilega (*storkukvilli*)
- Alvarlegt lost (ofnæmislost) sem getur verið lífshættulegt

Látið lækurinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli.

5. Hvernig geyma á <lyf sem inniheldur aprótínín>

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

<Lyf sem inniheldur aprótínín> inniheldur

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Lýsing á útliti <lyfs sem inniheldur aprótínín> og pakkningastærðir

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

[Sjá viðauka I - Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]

{Heiti og heimilisfang}

<{sími}>

<{bréfasími}>

<{netfang}>

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður <{MM/ÁÁÁÁ}> <í {mánuður ÁÁÁÁ}>.

[Skal fylla út í hverju landi fyrir sig]