

Bilag I

**Fortegnelse over lægemidlernes særnavn,
lægemiddelformer, styrker, indgivelsesveje, indehavere af
markedsføringstilladelser i medlemsstaterne**

Lægemidler, der indeholder aprotinin, og som har markedsføringstilladelse i Den Europæiske Union

Medlemsstat EU / EAA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
AT - Østrig	Bayer Austria GmbH Herbststraße 6-10 A-1160 Wien Østrig	Trasylol 10.000 KIE/ml - Infusionsflasche	10.000 KIU/ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
BE - Belgien	Belgium Bayer S.A. 14, J.E. Mommaertslaan B- 1831 Diegem Belgien	Trasylol	10.000 KIU/ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
CZ – Den Tjekkiske Republik	Chemical Works of Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21. HU-1103 Budapest Ungarn	Gordox	10 ku/ml	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
CZ – Den Tjekkiske Republik	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 13353 Berlin Tyskland	Trasylol 500 000 KIE	10 ku/ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
DE – Tyskland	Bayer Pharma Aktiengesellschaft registreret forretningsadresse: Müllerstr. 178 13353 Berlin postadresse: 13342 Berlin Tyskland	Trasynin 0,5	70.0 mg /50 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse

Medlemsstat EU/EAA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
DE – Tyskland	Bayer Pharma Aktiengesellschaft registreret forretningsadresse: Müllerstr. 178 13353 Berlin postadresse: 13342 Berlin Tyskland	Trasynin 1,0	140.0 mg /100 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
DE – Tyskland	Bayer Pharma Aktiengesellschaft registreret forretningsadresse: Müllerstr. 178 13353 Berlin postadresse: 13342 Berlin Tyskland	Trasynin 2,0	280.0 mg /200 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
DE – Tyskland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Trasylol 0,5	70.0 mg /50 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
DE – Tyskland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Trasylol 1,0	140.0 mg /100 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
DE – Tyskland	Bayer Vital GmbH 51368 Leverkusen Tyskland	Trasylol 2,0	280.0 mg /200 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
DK – Danmark	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 170-178 13353 Berlin Tyskland	Trasylol	10.000 KIE/ml	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse

Medlemsstat EU/EAA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
EL - Grækenland	Bayer Hellas AG 18 - 20 , Sorou Str. 151 25 , Marousi Athens Grækenland	TRASYLOL	500000 KIU / 50ML	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
ES - Spanien	QUIMICA FARMACEUTICA BAYER, S.L. Av. Baix Llobregat, 3-5 Sant Joan Despi 08970 BARCELONA Spanien	TRASYLOL SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN INTRAVENOSA	10.000 K 10.000 KIU/ml IU/ml	perfusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
FI - Finland	Bayer HealthCare AG 51368 Leverkusen Tyskland	TRASYLOL	10 000 KIU/ml	Injektions-/ infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
FR - Frankrig	BAYER SANTE 220, avenue de la recherche 59120 LOOS Frankrig	Trasylol	1 000 000 KUI / 100 mL	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
FR - Frankrig	BAYER SANTE 220, avenue de la recherche 59120 LOOS Frankrig	Trasylol	2 000 000 KUI / 200 mL	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
FR - Frankrig	BAYER SANTE 220, avenue de la recherche 59120 LOOS Frankrig	Trasylol	500 000 KUI / 50 mL	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse

Medlemsstat EU/EAA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
HU - Ungarn	Richter Gedeon Nyrt. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Ungarn	Gordox	100 000 KIU/10 ml	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
HU - Ungarn	Richter Gedeon Nyrt. Gyömrői út 19-21. 1103 Budapest Ungarn	Gordox	500 000 KIU/50 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
HU - Ungarn	Bayer Healthcare AG Kaiser-Wilhelm-Allee, Bldg. E39 51368 Leverkusen Tyskland	Trasylol	500 000 KIU / 50 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
LU - Luxembourg	Bayer S.A. 14, J.E. Mommaertslaan B- 1831 Diegem Belgien	TRASYLOL	50.000 KIU/50ml	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
LV - Letland	Gedeon Richter Ltd. Gyomroi ut 19-21 Budapest HU-1103 Ungarn	Gordox 10 000 KSV/ml šķīdums infūzijām	10 000 KIU/ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
MT - Malta	Bayer Plc Bayer House Strawberry Hill Newbury Berkshire RG14 1JA Storbritannien Handler som Bayer Plc, Pharmaceutical Division	TRASYLOL	10000KIU/ML	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse

Medlemsstat EU/EAA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
NL - Holland	Bayer B.V. Energieweg 1 3641 RT Mijdrecht Holland	Trasylol 500.000, oplossing voor infusie 10.000 KIE/ml	10.000 KIU/ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
PL-Polen	Bayer Pharma AG 13342 Berlin Tyskland	Trasylol	555,6 j. Ph.Eur. (1 000 000 KIU)	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
PL-Polen	Bayer Pharma AG 13342 Berlin Tyskland	Trasylol	1111,1 j. Ph.Eur. (2 000 000 KIU)	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
PL-Polen	Bayer Pharma AG 13342 Berlin Tyskland	Trasylol	277,8 j. Ph.Eur. (500 000 KIU)	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
PT-Portugal	Bayer Portugal, S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Trasylol	500000 U.I.C / 50 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
PT-Portugal	Bayer Portugal, S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Trasylol	500000 U.I.C / 50 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
PT-Portugal	Bayer Portugal, S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Trasylol	1000000 U.I.C / 100 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
PT-Portugal	Bayer Portugal, S.A. Rua Quinta do Pinheiro 5 2794-003 Carnaxide Portugal	Trasylol	2000000 U.I.C / 200 ml	infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse

Medlemsstat EU/EAA	Indehaver af markedsføringstilladelse	Særnavn	Styrke	Lægemiddelform	Indgivelsesvej
SE - Sverige	Bayer Schering Pharma AG Müllerstrasse 178 13353 Berlin Tyskland	Trasylol	10000 KIE/ml	injektions-/ infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
SI - Slovenien	Bayer d.o.o. Bravničarjeva 13 Ljubljana Slovenia	TRASYLOL	10 000 KIU/ml	injektions-/ infusionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
SK - Slovakiet	Richter Gedeon Nyrt Budapest 10 Pf. 27., H-1475 Ungarn	GORDOX	100 000 IU/10 ml	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
UK - Storbritannien	Nordic Pharma Limited Abbey House 1650 Arlington Business Park Theale, Reading Berkshire RG7 4SA Storbritannien	Aprotinin 10,000 KIU/ml Injection	10,000 KIU/ml	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse
UK - Storbritannien	Bayer plc Bayer House, Strawberry Hill Newbury, Berkshire RG14 1JA Storbritannien	Trasylol Solution	10,000 KIU/ML	injektionsvæske, opløsning	intravenøs anvendelse

Bilag II

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aprotinin fremlagt af EMA

Videnskabelige konklusioner

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af indbringelse af antifibrinolytika Lægemidler, der indeholder aprotinin (se bilag I)

Antifibrinolytika (f.eks. aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre) er en klasse af hæmostatiske midler til forebyggelse af ekscessivt blodtab. Aprotinin er et naturligt forekommende polypeptid, der er en inhibitor af proteolytiske enzymer. Det virker bredt på proteolytiske enzymer som plasmin, trypsin og kallikrein. Lysinalogerne epsilon-aminocaprinsyre (EACA, der også benævnes aminocaprinsyre) og tranexamsyre (TXA) hæmmer mere specifikt omdannelsen af plasminogen til plasmin.

I marts 2010 indledte Tyskland en artikel 31-indbringelse med henblik på at vurdere fordele og risici ved de antifibrinolytiske lægemidler aprotinin, EACA og TXA til alle de godkendte indikationer. Markedsføringstilladelserne for aprotinin blev suspenderet, da der blev rejst betænkeligheder vedrørende dets sikkerhed ved en tidligere gennemgang i 2007. De foreløbige resultater af en randomiseret, kontrolleret klinisk undersøgelse "*Blood conservation using antifibrinolytics: a randomised trial in a cardiac surgery population*" (BART) havde vist, at selvom brug af aprotinin var associeret med mindre alvorlig blødning end med nogen af sammenligningsstofferne, var der observeret højere dødelighed af alle årsager efter 30 dage hos patienter, der fik aprotinin, sammenlignet med patienter, der fik andre lægemidler. Disse betænkeligheder var af lignende art som dem, der fremgik af nogle få offentliggjorte observationsundersøgelser. Markedsføringstilladelserne for EACA og TXA blev ikke berørt af den første gennemgang i 2007.

Udvalgets udtalelse er baseret på en række datakilder, herunder foreliggende data fra kliniske undersøgelser, offentliggjort litteratur, spontane indberetninger og andre data, der er indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aprotinin, EACA og TXA. I oktober 2011 afholdtes et møde i en videnskabelig rådgivende gruppe (SAG) nedsat af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), og CHMP tog gruppens standpunkter i betragtning ved denne gennemgang.

CHMP udgav separate udtalelser og konklusioner for de tre antifibrinolytika (aprotinin, EACA og TXA). Dette dokument fremlægger konklusionerne for aprotinin.

Aprotinin

Markedsføringstilladelserne for aprotinin blev suspenderet efter de foreløbige resultater af BART-undersøgelsen i 2007, og der blev påpeget problemer ved visse observationsundersøgelser. De endelige resultater af BART-undersøgelsen er siden blevet forelagt samme med en vigtig ny analyse af undersøgelsesdataene. Der blev foretaget en omfattende gennemgang, og CHMP konkluderede, at de endelige resultater af BART-undersøgelsen var stærkt behæftet med adskillige nyidentificerede store metodefejl, der blev anset for at være afgørende for gyldigheden og fortolkningen af resultaterne. Fejlene omfattede en uforklaret udelukkelse af patienter fra analysen, underliggende forskelle i baselinekarakteristika mellem undersøgelsens grupper, som trods randomisering ikke var homogene, og det tilsyneladende nedsatte niveau af heparinisering i aprotininarmen, som må forventes at give øget risiko for trombogene hændelser i denne gruppe.

På grundlag af de endelige resultater og ny evidens fra reanalyse af dataene, der klarlagde fejlene ved undersøgelsen efter fuldførelse af BART-undersøgelsen, fandt CHMP, at disse data ikke er pålidelige og ikke kan tages i betragtning vedrørende de kardiovaskulære risici ved aprotinin. Samlet set fandt CHMP, at BART-undersøgelsen ikke var designet til på pålidelig vis at bestemme dødsrisikoen associeret med aprotinin i forhold til EACA eller TXA, og den højere mortalitet, der blev iagttaget hos patienter behandlet med aprotinin, kunne skyldes en tilfældighed. CHMP bemærkede, at der siden den indledende gennemgang i 2007 er forelagt flere data, især de endelige resultater af undersøgelsen, og ikke mindst en ny analyse af BART-undersøgelsen. Disse nye data har nu gjort det muligt at identificere vigtige fejl ved BART-undersøgelsen, som ikke tidligere har været påviselige.

CHMP bemærkede, at resultaterne af andre randomiserede, kliniske forsøg og metaanalyse af randomiserede, kliniske forsøg (bortset fra BART) ikke giver holdepunkt for en sammenhæng mellem aprotinin og perioperativ dødelighed.

Under den indledende gennemgang i 2007 blev der også påpeget problemer ved resultaterne af tre observationsundersøgelser. Reanalyse af to af disse undersøgelser viste ikke statistisk signifikant

sammenhæng mellem behandling med aprotinin og myokardieinfarkt eller andre kardiovaskulære endepunkter. Der blev rejst metodologisk tvivl ved en tredje observationsundersøgelse, hvor en supplerende analyse heller ikke viste signifikant sammenhæng mellem aprotinin og mortaliteten under syv dages indlæggelse. Der foreligger nu nye observationsundersøgelser, og resultaterne viste, at aprotinin ikke påvirkede dødeligheden under indlæggelse, hvor én undersøgelse rapporterede om en statistisk signifikant "dødelighedsfordel" ved aprotinin hos højrisikopatienter efter hjerteroperation i sammenligning med TXA. CHMP tog usikkerheden til efterretning og informerede om, at fortolkningen af alle foreliggende data fra observationsundersøgelser er begrænset.

CHMP fandt, at aprotinins virkning er klart påvist i prospektive, randomiserede undersøgelser, og en metaanalyse af kliniske undersøgelser, som viser, at aprotinin reducerer forekomsten af massiv blødning, mindsker behovet for transfusion af blodprodukter og nedsætter behovet for reoperation hos patienter, der får foretaget hjerteroperation med behov for kardiopulmonal bypass (CPB).

Aprotinin var i forvejen indiceret til profylaktisk anvendelse med henblik på reduktion af perioperativt blodtab og transfusionsbehov hos patienter, som sættes i kardiopulmonal bypass under koronar bypassoperation og har øget risiko for blodtab og blodtransfusionsbehov. Virkningen hos denne patientpopulation er tilstrækkeligt dokumenteret. De nye data, der er blevet tilgængelige indtil nu, viser imidlertid, at der er behov for at ændre indikationen og andre dele af produktoplysningerne for at tage behørigt hensyn til de kendte risici og de dermed forbundne usikkerheder. Produktet er blevet anvendt uden for sin indikation, og der er fundet risici i adskillige undersøgelser, som omfattede en bredere patientpopulation. CHMP fandt, at det i ordlyden af indikationen bør præciseres, at produktet er til anvendelse hos patienter, der underkastes kardiopulmonal bypass som led i "enkeltstående koronar bypassoperation", da virkningen og sikkerheden af aprotinin ved mere omfattende kirurgiske indgreb ikke er tilstrækkeligt karakteriseret. Desuden bør aprotinin kun anvendes hos voksne patienter (der foreligger ikke data for børn) med "høj risiko" for større blodtab. Der er ingen tegn på, at virkningen varierer med alderen, eller at sikkerhedsmønstret af aprotinin er anderledes hos ældre patienter end hos den undersøgte population som helhed.

Der blev foretaget en gennemgang af produktoplysningerne for at specificere den pågældende målgruppe og opdatere den kliniske del af produktoplysningerne med det formål at sikre, at informationen til sundhedspersonale og patienter er opdateret. Den seneste kvalitetsvurdering af dokumentskabelonerne blev taget i betragtning under dette gennemsyn.

CHMP fandt, at de indsendte data samlet set illustrerer de risici, der er associeret med utilstrækkelig overvågning af den antikoagulerende virkning af heparin, som administreres under CABG. Andre vigtige sikkerhedsproblemer omfatter den identificerede risiko ved midlertidigt nedsat nyrefunktion, som er en velkarakteriseret uønsket virkning ved behandling med aprotinin. Dette er vigtigt at tage i betragtning ved behandling af patienter med kendt, eksisterende nedsat nyrefunktion og hos patienter i samtidig behandling med lægemidler, der kan påvirke nyrefunktionen. Anafylaktiske reaktioner er en anden velkendt bivirkning, der primært forekommer efter gentagen behandling. I tilfælde af gentagen behandling bør læger være opmærksomme på denne risiko og behandle den aktuelle patient tilstrækkeligt. CHMP fandt, at alle disse risici sammen med alle usikkerhederne ved resultaterne fra kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser af dødeligheden bør oplyses korrekt i advarsler og anbefalinger i produktoplysningerne og medtages i risikostyringsplanen.

Alle de hidtil kendte risici ved aprotinin blev gennemgået. Der er ingen tegn på en sammenhæng mellem aprotinin og den perioperative mortalitet i randomiserede kliniske undersøgelser, når der ses bort fra BART-undersøgelsen. Som omhandlet ovenfor har observationsundersøgelserne givet modstridende resultater vedrørende mortalitet. Reduktion i massiv blødning, transfusionsbehov og risiko for reoperation på grund af blødning anses for meningsfulde, klinisk vigtige virkninger af aprotinin, og på grundlag af den samlede mængde data om de kendte risici fandt CHMP, at risk/benefit-forholdet er klart positivt til den fastlagte patientpopulation. Reoperation på grund af blødning indebærer høj risiko for øget dødelighed, hvilket også blev understreget af den eksterne ekspertgruppe, der blev konsulteret af CHMP. Den for aprotinin påviste reduktion af behovet for reoperation efter koronar bypassoperation anses for at være en fordel af høj klinisk relevans. Når samtlige data tages i betragtning, anses det tidligere signal om øget dødelighed i forbindelse med anvendelse af aprotinin at være tilbagevist, forudsat at aprotinin anvendes hos den udpegede målpopulation og i overensstemmelse med anbefalingerne. I denne henseende er der behov for en undersøgelse om aprotinins anvendelsesprofil, navnlig i lys af vigtigheden af tilstrækkelig antikoagulation. CHMP fandt, at indehaverne af markedsføringstilladelserne for aprotininholdige lægemidler, der omfattes af denne gennemgang, bør føre et register. Registreret vil være obligatorisk ved anvendelse af produktet og skal overvåge anvendelsesmønstret i de deltagende lande og registrere oplysninger om anvendelsen. Antallet af patienter, som får aprotinin, indikationen for

administration, patientkarakteristika og -risikofaktorer samt anvendelsesbetingelser, herunder data om heparinisering af aprotininbehandlede patienter, er blandt de oplysninger, der skal indsamles. Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal indsende en revideret protokol for registeret til de nationale kompetente myndigheder.

Når alle de hidtil foreliggende data om virkningen og sikkerheden af aprotinin tages i betragtning, fandt CHMP klar evidens for en patientpopulation, hos hvilken virkningen af systemisk aprotinin klart overstiger dets risici. Den ansøgte indikation er profylaktisk anvendelse til mindskelse af blodtab og blodtransfusionsbehov hos voksne patienter, der har høj risiko for større blodtab under enkeltstående kardiopulmonal bypassoperation (dvs. en koronararteriebypassoperation, der ikke er kombineret med anden kardiovaskulær kirurgi).

Som følge heraf indvilgede udvalget i ophævelse af suspenderingen af aprotinin med et benefit/risk-forhold, der blev anset som positivt, i følgende reviderede indikation for aprotinin:

Aprotinin er indiceret til profylaktisk anvendelse for at reducere blodtab og blodtransfusion hos voksne patienter i højrisiko for kraftigt blodtab, der får foretaget enkeltstående koronar bypassoperation (dvs. koronar bypassoperation, der ikke kombineres med anden kardiovaskulær operation).

Aprotinin bør kun anvendes efter nøje overvejelse af fordele og risici, og om der er mulighed for andre behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

Divergerende positioner tilføjes udtalelsen.

Det blev besluttet at udsende en DHPC-meddelelse (direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren) til receptudstedere med information om denne gennemgang og en opdatering af sikkerhedsinformationen for aprotinin.

Begrundelser for ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelserne for de i bilag I angivne lægemidler indeholdende aprotinin

Følgende noteres:

- Udvalget overvejede proceduren under artikel 31 i direktiv 2001/83/EF for aprotinin, aminocaprinsyre og tranexamsyre (se bilag I).
- Udvalget tog hensyn til alle data, der er forelagt af indehaverne af markedsføringstilladelserne skriftligt og ved den mundtlige fremlæggelse, herunder data fra litteraturgennemgange og fra en videnskabelig rådgivende gruppe.
- Udvalget konkluderede, at evidens fra randomiserede, kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser støtter anvendelsen af aprotinin til reduktion af forekomsten af massiv blødning, behovet for transfusion af blodprodukter og behovet for reoperation på grund af blødning.
- CHMP konkluderede, at data fra BART-undersøgelsen og tegn på øget dødelighed associeret med aprotinin sammenlignet med EACA og TXA ikke kunne anses som pålidelige på grundlag af al evidens, der er fremkommet siden gennemgangen af aprotinin i 2007, herunder nyere observationsundersøgelser, de nye analyser af dataene fra BART-undersøgelsen og de identificerede vigtige fejl ved undersøgelsen, og rådgivning fra SAG taget i betragtning. CHMP bemærkede, at der siden den indledende gennemgang i 2007 er forelagt flere data, som f.eks. nye observationsundersøgelser, de endelige resultater af BART-undersøgelsen, og ikke mindst nye analyser af BART-undersøgelsen. Disse nye data har nu gjort det muligt at identificere vigtige fejl ved BART-undersøgelsen, som ikke kunne identificeres tidligere.
- Udvalget bemærkede, at resultaterne af andre randomiserede, kliniske forsøg og metaanalyse af kliniske forsøg (bortset fra BART) ikke giver holdepunkt for en sammenhæng mellem aprotinin og perioperativ dødelighed. Der kan ikke drages en fast konklusion vedrørende kardiovaskulære risici på grundlag af BART-undersøgelsen på grund af adskillige, alvorlige identificerede metodefejl. Derudover er resultaterne af observationsundersøgelser modstridende.
- Når samtlige data tages i betragtning, anses det tidligere signal om øget dødelighed i forbindelse med anvendelse af aprotinin at være tilbagevist, forudsat at aprotinin anvendes hos den udpegede målpopulation af voksne patienter, der har høj risiko for større blodtab under enkeltstående koronar bypassoperation (CABG), og at det bruges som anbefalet.
- Udvalget bemærkede, at produktoplysningerne skal opdateres for at sikre, at informationen til sundhedspersonale og patienter er opdateret. Anbefalinger om tilstrækkelig overvågning af den antikoagulerende virkning af heparin, der administreres under CABG, bør oplyses i produktoplysningerne. Der skal også udvises særlig opmærksomhed ved patienter med nedsat nyrefunktion og for den mulige forekomst af anafylaktiske reaktioner. Alle risici skal medtages i risikostyringsplanen. Derudover skal der oprettes et register over indehavere af markedsføringstilladelser til lægemidler, der indeholder aprotinin, for at samle mere information om anvendelse af aprotinin. Udleveringen af aprotinin vil blive begrænset til centre, der udfører hjertekirurgi eller kardiopulmonal bypass, og som forpligter sig til at deltage i registret.

Derfor konkluderede CHMP, at benefit/risk-forholdet for aprotinin er positivt under normale betingelser for anvendelse, under forudsætning af en revision af indikationerne som følger:

profylaktisk anvendelse for at reducere blodtab og blodtransfusion hos voksne patienter i højrisiko for kraftigt blodtab, der får foretaget enkeltstående koronar bypassoperation (dvs. koronar bypassoperation, der ikke kombineres med anden kardiovaskulær operation).

Aprotinin bør kun anvendes efter nøje overvejelse af fordele og risici, og om der er mulighed for andre behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

På ovenstående grundlag anbefalede udvalget ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelserne for de i bilag 1 anførte lægemidler indeholdende aprotinin, for hvilke ændringerne af produktoplysningerne fremgår af bilag III til udtalelsen.

De videnskabelige konklusioner og begrundelserne for ophævelse af suspenderingen og ændring af markedsføringstilladelsen fremgår af bilag II til udtalelsen.

Betingelserne vedrørende sikker og effektiv anvendelse af lægemidlet, der skal implementeres af medlemslandene, fremgår af bilag IV til udtalelsen.

Bilag III

Foreslået formulering til produktresumé og indlægsseddel

**PRODUKTRESUME
OG INDLÆGSSEDDEL**

PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

<Lægemiddel, der indholder aprotinin>

[Se Annex I - Udfyldes nationalt]

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

[Udfyldes nationalt]

3. LÆGEMIDDELFORM

[Udfyldes nationalt]

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Aprotinin er indiceret til profylaktisk brug for at reducere blodtab og blodtransfusion hos voksne patienter, der har en stor risiko for et stort blodtab under en isoleret koronararterie bypass graft operation (dvs. en koronar bypass-operation, der ikke er kombineret med anden kardiovaskulær kirurgi).

Aprotinin bør kun anvendes efter nøje vurdering af fordele og risici og under hensyntagen til, at alternative behandlingsformer er tilgængelige (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Dosering

En passende aprotininspecifik IgG-antistoftest kan overvejes før administration af aprotinin (se pkt. 4.3).

Voksne:

På grund af risikoen for allergiske/anafylaktiske reaktioner bør der administreres en testdosis på 1 ml (10.000 KIE) til alle patienter mindst 10 minutter før resten af dosis. Hvis der ikke kommer reaktioner efter administration af 1 ml testdosen, kan den terapeutiske dosis gives. En H₁-antagonist og en H₂-antagonist kan administreres 15 minutter før aprotinin-testdosen. I alle tilfælde skal standardberedskab til behandling af anafylaktiske og allergiske reaktioner være let tilgængeligt (se pkt. 4.4).

En støddosis på 1-2 mio. KIE gives som langsom intravenøs injektion eller infusion over 20-30 minutter efter induktion af anæstesi og før sternotomi. Yderligere 1-2 mio. KIE tilsættes til hjerte-lungemaskinens primer-opløsning. For at undgå fysisk inkompatibilitet af aprotinin og heparin ved tilsætning til pumpens primer-opløsning skal hvert enkelt lægemiddel tilsættes under recirkulation af pumpens primer-opløsning for at sikre tilstrækkelig fortynding før tilblanding af det andet lægemiddel.

Efter den initiale stødinfusion gives 250.000-500.000 KIE pr. time som kontinuerlig infusion, indtil operationen er overstået.

Generelt bør den totale dosis aprotinin, der administreres pr. behandlingscyklus, ikke overstige 7 millioner KIE.

Pædiatriske patienter

Aprotinins sikkerhed og virkning hos børn under 18 år er ikke klarlagt.

Nedsat nyrefunktion

Klinisk erfaring tyder ikke på, at patienter med nedsat nyrefunktion kræver særlig dosisjustering.

Nedsat leverfunktion

Der er ingen tilgængelige oplysninger om dosisanbefalinger til patienter med nedsat leverfunktion.

Ældre

Klinisk erfaring har ikke identificeret forskelle i responset hos ældre patienter.

Administration

Aprotinin bør administreres gennem et centralvenekateter. Anvend ikke samme lumen til administration af andre lægemidler. Hvis der anvendes et multi-lumen-centralkateter, er et separat kateter ikke påkrævet.

Aprotinin må kun gives til patienter, der ligger ned, og skal indgives langsomt (maksimum 5-10 ml/min) som en intravenøs injektion eller en kortvarig infusion.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med positiv aprotininspecifik IgG-antistof test har øget risiko for en anafylaktisk reaktion ved behandling med aprotinin. Administration af aprotinin er derfor kontraindiceret hos disse patienter. Hvis det ikke er muligt at udføre en aprotininspecifik IgG-antistof test før behandlingen, er administration af aprotinin kontraindiceret til patienter med en formodet forudgående eksponering inden for de sidste 12 måneder, herunder eksponering for fibrinolytika.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen **Aprotinin må ikke anvendes, når koronar bypass-operation kombineres med anden kardiovaskulær kirurgi, da fordele og risici ved at anvende aprotinin ved andre kardiovaskulære procedurer ikke er fastslået.**

Laboratorieovervågning af antikoagulation under kardiopulmonal bypass

Aprotinin er ikke et heparinbesparende lægemiddel, og det er vigtigt at opretholde tilstrækkelig antikoagulation med heparin under aprotinin-behandling. Der kan forventes stigning i den partielle tromboplastintid (PTT) og celit-ACT (*Activated Clotting Time*) hos patienter, der bliver behandlet med aprotinin, under operationen og i timerne efter operationen. **Derfor bør partiel tromboplastintid (PTT) ikke anvendes til at opretholde tilstrækkelig antikoagulation med heparin. Hos patienter, som gennemgår kardiopulmonal bypass med aprotinin-behandling, anbefales én af tre metoder for at opretholde tilstrækkelig antikoagulation: ACT (*Activated Clotting Time*), fast heparindosering eller heparintitrering (se nedenfor). Hvis ACT anvendes for at opretholde tilstrækkelig antikoagulation, anbefales en celit-ACT på mindst 750 sekunder eller en kaolin-ACT på mindst 480 sekunder ved tilstedeværelse af aprotinin, uafhængigt af virkningerne af hæmodilution og hypotermi.**

Supplerende bemærkning om brug ved ekstrakorporal cirkulation

Hos patienter, der gennemgår kardiopulmonal bypass med aprotinin-behandling, anbefales én af følgende metoder til at opretholde tilstrækkelig antikoagulation:

- **Activated Clotting Time (ACT)**

ACT er ikke en standardiseret koagulationstest, og de forskellige udgaver af testen påvirkes forskelligt af aprotinin. Testen bliver yderligere påvirket af forskellige fortyndingseffekter og af temperaturen under kardiopulmonal bypass. Det er blevet observeret, at kaolinerede ACT'er ikke øges i samme grad af tilstedeværelsen af aprotinin, som ACT'er baseret på kiselalger (celit). Da protokollerne varierer, anbefales en minimums celit-ACT på 750 sekunder eller en kaolin-ACT på 480 sekunder ved tilstedeværelse af aprotinin, uafhængigt af effekterne af fortynding af blodet og hypotermi. Kontakt forhandleren af ACT-testen vedrørende fortolkning af testen ved tilstedeværelse af aprotinin.

- **Fast heparin-dosering**

Den standard-støddosis af heparin, der bliver administreret før kanylering af hjertet, plus den mængde heparin, der bliver tilsat primingvolumenet i det kardiopulmonale bypass-kredsløb, bør i alt være mindst 350 IE/kg. Yderligere heparin bør administreres i et fast doseringsregime baseret på patientens vægt og varigheden af kardiopulmonal bypass.

- **Bestemmelse af heparin-niveauer**

Protamin-titrering, der er en metode, der ikke påvirkes af aprotinin, kan anvendes til at måle heparin-niveauerne. Før indgift af aprotinin bør dosis-respons for heparin, vurderet ved protamin-titrering, fastlægges for at bestemme støddosis af heparin. Yderligere heparin bør gives på basis af de heparin-niveauer, der måles ved protamin-titreringen. Heparin-niveauerne under bypass bør ikke falde til under 2,7 IE/ml (2,0 mg/kg) eller under det niveau, der er fundet ved dosisrespons testen af heparin, der blev foretaget før indgift af aprotinin.

Hos aprotinin-behandlede patienter bør neutraliseringen af heparin med protamin efter afslutning af den kardiopulmonale bypass enten baseres på et fast forhold i forhold til den anvendte mængde heparin eller kontrolleres ved protamin-titrering.

Vigtigt: Aprotinin er ikke et heparinbesparende middel.

Konservering af transplantatet

Blod, som bliver udtaget gennem det centrale infusionskateter med aprotinin, må ikke anvendes til præservering af transplantatet.

Reeksponering for aprotinin

Indgift af aprotinin, især til patienter, der har fået aprotinin tidligere (herunder fibrin-vævsklæbere indeholdende aprotinin), kræver en nøje vurdering af fordele og risici, da der kan forekomme en allergisk reaktion (se pkt. 4.3 og pkt. 4.8). Selvom størstedelen af anafylaksitilfældene forekommer ved reeksponering inden for de første 12 måneder, er der også enkelte rapporter om anafylaksi ved reeksponering efter mere end 12 måneder.

Standardberedskab til behandling af anafylaktiske og allergiske reaktioner skal være let tilgængeligt under behandling med aprotinin.

Vurdering af risikoen for allergiske reaktioner

Alle patienter, der skal behandles med aprotinin, bør først gives en testdosis for at vurdere risikoen for allergiske reaktioner (se pkt. 4.2). En aprotinin-testdosis bør kun gives, når faciliteter og udstyr til hurtig behandling af anafylaktiske reaktioner er tilgængelige på stedet.

Nedsat nyrefunktion

Resultaterne fra nylige observationsstudier tyder på, at renal dysfunktion kan blive udløst af aprotinin, især hos patienter med præeksisterende renal dysfunktion. I en analyse af alle poolede placebokontrollerede studier med patienter, der fik foretaget koronar bypass-operation, blev der fundet stigning i serumkreatinin > 0,5 mg/dl over *baseline* hos patienter i aprotininbehandling (se pkt. 5.1). Derfor tilrådes en nøje vurdering af fordele og risici før indgift af aprotinin til patienter med nedsat nyrefunktion eller med risikofaktorer (som f.eks. samtidig behandling med aminoglykosider).

Under operation af torakal aorta er der set hyppigere nyresvigt og øget mortalitet hos patienter, der blev behandlet med aprotinin under kardiopulmonal bypass med dyb hypotermi+cirkulationsstop i forhold til historiske kontrolpersoner i samme alderskategori. Tilstrækkelig antikoagulation med heparin skal sikres (se også ovenfor).

Mortalitet

Oplysninger om mortaliteten i randomiserede kliniske studier findes i pkt. 5.1.

Der er set en forbindelse mellem brug af aprotinin og øget mortalitet i nogle ikke-randomiserede observationsstudier (f.eks. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), medens der ikke er set en sådan forbindelse i andre ikke-randomiserede studier (f.eks. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). I disse studier blev aprotinin som regel givet til patienter, der havde flere risikofaktorer for øget mortalitet før operationen end patienter i de andre behandlingsgrupper.

De fleste af disse studier gjorde ikke tilstrækkeligt rede for disse *baseline*-forskelle i risikofaktorer, og indflydelsen af disse risikofaktorer på resultaterne er ikke kendt. Derfor er forståelsen af disse observationsstudier begrænset, og en sammenhæng mellem brug af aprotinin og øget mortalitet kan hverken be- eller afkræftes. Derfor bør aprotinin kun anvendes som indiceret, dvs. ved isoleret koronar bypass-operation, og efter omhyggelig vurdering af fordele og risici.

En publikation af Fergusson et al 2008 analyserede data fra et randomiseret, kontrolleret studie, BART-studiet (Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial), og viste en højere mortalitet hos patienter, der var blevet behandlet med aprotinin sammenlignet med patienter, der var blevet behandlet med tranexamsyre eller aminocaprinsyre.

Dog kan der på grund af flere metodiske mangler ikke drages nogen sikker konklusion om de kardiovaskulære risici på basis af BART-studiets resultater.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Aprotinin har en dosisafhængig inhiberende effekt på trombolytiske midler, f.eks. streptokinase, urokinase og alteplase (r-tPA).

Aprotinin kan udløse renal dysfunktion, især hos patienter med eksisterende renal dysfunktion. Aminoglykosider er en risikofaktor for renal dysfunktion.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ikke tilstrækkelige og velkontrollerede data fra anvendelse af aprotinin til gravide kvinder. Dyrestudier viste ikke tegn på teratogene eller andre embryotoksiske virkninger af aprotinin.

Aprotinin bør kun anvendes under graviditet, hvis de potentielle fordele retfærdiggør den potentielle risiko. I tilfælde af alvorlige bivirkninger (som anafylaktiske reaktioner, hjertestop etc.) og den efterfølgende relevante behandling må skade på fosteret tages med i overvejelserne i vurderingen af fordele og risici.

Amning

Det er ukendt, om aprotinin udskilles i human mælk. Da aprotinin ikke er biotilgængeligt efter oral indgift, forventes det ikke, at lægemiddel i mælken har en systemisk virkning på det ammede barn.

Fertilitet

Der foreligger ikke tilstrækkelige og velkontrollerede studier af påvirkning af fertiliteten hos mænd eller kvinder.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke relevant.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Aprotinins sikkerhed er blevet vurderet i mere end 45 fase II- og fase III-studier med mere end 3.800 patienter, der er blevet eksponeret for aprotinin. I alt oplevede omkring 11% af de patienter, der blev behandlet med aprotinin, bivirkninger. Den alvorligste bivirkning var myokardieinfarkt. Bivirkningerne skal fortolkes i kirurgisk sammenhæng.

Skematisk oversigt over bivirkningerne

Bivirkninger baseret på alle placebo-kontrollerede kliniske studier med aprotinin opdelt efter frekvenskategorier i henhold til CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) (aprotinin n=3.817 og placebo n=2.682; status: April 2005) er vist i tabellen nedenfor:

Hyppigheder er defineret som:

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

Ikke almindelig: $\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$

Sjældent: $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$

Meget sjældent: $< 1/10\,000$

Ikke kendt: Kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

MedDRA standard systemorganklasse	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden
Immunsystemet			Allergiske reaktioner Anafylaktisk/ anafylaktoid reaktion	Anafylaktisk shock (potentielt livstruende)
Blod og lymfesystem				Dissemineret intravaskulær koagulation Koagulopati
Hjerte		Myokardieiskæmi Koronarokklusion / trombose Myokardieinfarkt Perikardie-effusion		
Vaskulære sygdomme		Trombose	Arteriel trombose (og de organspecifikke manifestationer, der kan vise sig i vitale organer som f.eks. nyrer, lunger eller hjerne)	Lungeemboli
Nyrer og urinveje		Oliguri, akut nyresvigt, renal tubulær nekrose		
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				Reaktioner ved injektions- og infusionsstedet (Trombo-)flebitis ved infusionsstedet

- Bivirkninger set efter markedsføringen er i **fed kursiv**.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Allergiske / anafylaktiske reaktioner er sjældne hos patienter, der ikke tidligere har været eksponeret for aprotinin. Ved reeksponering er incidensen af allergiske/anafylaktiske reaktioner op mod 5 %. En retrospektiv vurdering viste, at incidensen af en allergisk/anafylaktisk reaktion efter reeksponering er øget, hvis reeksponeringen sker inden for 6 måneder efter den initiale administration (5 % ved reeksponering inden for 6 måneder og 0,9 % ved reeksponering efter mere end 6 måneder). En retrospektiv vurdering tyder på, at incidensen af alvorlige anafylaktiske reaktioner over for aprotinin kan øges yderligere, hvis patienten bliver reeksponeret mere end to gange inden for 6 måneder. Selv når den anden eksponering for aprotinin har været tålt uden symptomer, kan en efterfølgende administration resultere i alvorlige allergiske reaktioner eller anafylaktisk shock, i sjældne tilfælde med dødelig udgang.

Symptomerne på allergiske/anafylaktiske reaktioner kan være:

Luftveje: Astma (bronkospasme)
 Det kardiovaskulære system: Hypotension
 Hud og subkutane væv: Kløe, udslæt, urticaria
 Fordøjelsessystemet: Kvalme

Hvis der forekommer allergiske reaktioner under injektionen/infusionen, skal indgiften straks stoppes. Standardbehandling kan være påkrævet som f.eks. adrenalin, volumensubstitution og kortikosteroider.

Det kardiovaskulære system

I en poolanalyse af alle placebokontrollerede kliniske studier var forekomsten af myokardieinfarkt (MI) indberettet af investigator 5,8 % hos aprotininbehandlede patienter sammenlignet med 4,8 % hos placebobehandlede patienter, med en forskel på 0,98 % mellem grupperne (aprotinin n=3.817 og placebo n=2.682; status: April 2005).

I nogle studier sås en tendens til øget incidens af MI i forbindelse med aprotinin, mens andre studier viste en lavere incidens sammenlignet med placebo.

Mortalitet

Se pkt. 4.4 vedr. den mortalitetsrisiko, der er forbundet med brugen af aprotinin.

4.9 Overdosering

Der er ikke nogen specifik antidot.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

ATC-kode: B 02 AB 01. Antifibrinolytika, proteinasehæmmere

Aprotinin er en bredspektret proteinasehæmmer med antifibrinolytiske egenskaber. Ved at danne reversible støkiometriske enzymhæmmerkomplekser virker aprotinin som en hæmmer af humant trypsin, plasmin, plasmakallikrein og vævskallikrein og hæmmer derved fibrinolyse.

Aprotinin hæmmer også kontaktfaseaktiveringen af koagulationen, som både initierer koagulation og fremmer fibrinolyse.

Data fra en global pool af placebokontrollerede studier med patienter, der fik foretaget koronararterie bypass-operation (CABG) viste, at forekomsten af stigning i serumkreatinin > 0,5 mg/dl over niveauet før behandling var statistisk højere i aprotinigruppen på fuld dosis [9 % (185/2047)] sammenlignet med placebogruppen [6,6 % (129/1957)] med en *odds ratio* på 1,41 (1,12-1,79). I størstedelen af tilfældene var den postoperative renale dysfunktion ikke alvorlig, og den var reversibel. Forekomsten af stigning i serumkreatinin > 2,0 mg/dl over *baseline* var den samme (1,1 % vs. 0,8 %) i aprotinigruppen på fuld dosis og i placebogruppen med en *odds ratio* på 1,16 (0,73-1,85) (se pkt. 4.4).

Mortaliteten under hospitalsindlæggelse i en pool af randomiserede kliniske studier er sammenfattet i tabellen nedenfor:

Mortaliteten under hospitalsindlæggelse i en pool af randomiserede kliniske studier (Population: Alle patienter globalt, som har gennemgået koronar bypass-operation (CABG), valideret for sikkerhed)					
Population	Fuld dosis aprotinin		Placebo		<i>Odds ratio</i> (95 % KI)
	n / N	%	n / N	%	
Alle CABG	65/2.249	2,9	55/2.164	2,5	1,09 (0,78-1,52)
Primær CABG	36/1.819	2,0	39/1.785	2,2	0,92 (0,62-1,38)
Gentagen CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75- 2,87)

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Efter intravenøs injektion distribueres aprotinin hurtigt til hele det ekstracellulære rum. Dette fører til et initialt

fald i plasmakoncentrationen med en halveringstid på 0,3-0,7 timer. Senere (> 5 timer post-dosis) er der en terminal eliminationsfase med en halveringstid på 5-10 timer.

Placenta er sandsynligvis ikke absolut inpermeabel for aprotinin, men permeationen synes at være meget langsomt.

Metabolisme, elimination og udskillelse

Aprotininmolekylet metaboliseres til mindre peptider eller aminosyrer ved lysosomal aktivitet i nyrerne. Hos mennesket udgør urinudskillelse af aktivt aprotinin mindre end 5 % af dosis. Raske forsøgspersoner, der havde fået injektioner af ¹³¹I-aprotinin, udskilte inden for 48 timer 25-40 % af den mærkede substans som metabolitter i urinen. Disse metabolitter manglede enzymhæmmende aktivitet.

Der findes ingen farmakokinetiske studier hos patienter med terminal nyreinsufficiens. Studier hos patienter med nedsat nyrefunktion viste ingen klinisk signifikante farmakokinetiske forandringer eller tydelige bivirkninger. Speciel dosisjustering er ikke påkrævet.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Akut toksicitet

Høje doser (> 150.000 KIU/kg) injiceret hurtigt i rotter, marsvin, kaniner og hunde forårsagede en blodtryksreduktion af varierende størrelse, som hurtigt aftog.

Reproduktionstoksicitet

I studier med intravenøs indgift til rotter gav daglige doser på op til 80.000 KIE/kg ingen maternal toksicitet, embryotoksicitet eller føtotoksicitet. Daglige doser på op til 100.000 KIE/kg påvirkede ikke vækst eller udvikling hos de unge dyr, og doser på 200.000 KIE/kg/dag var ikke teratogene. Hos kaniner gav daglige intravenøse doser på 100.000 KIE/kg ingen tegn på maternal toksicitet, embryotoksicitet, føtotoksicitet eller teratogenicitet.

Mutagent potentiale

Aprotinin gav et negativt mutagent respons i Salmonella/mikrosom-testen og *B. subtilis* DNA-skadesystemet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

[Udfyldes nationalt]

6.2 Uforlideligheder

[Udfyldes nationalt]

6.3 Opbevaringstid

[Udfyldes nationalt]

6.4 Særlige opbevaringsforhold

[Udfyldes nationalt]

6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Parenterale lægemidler skal inspiceres visuelt for partikler og farveændring før indgift. Eventuel resterende opløsning må ikke gemmes til senere brug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

[Se Annex I - Udfyldes nationalt]

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

[Udfyldes nationalt]

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGTILLADELSE

[Udfyldes nationalt]

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

[Udfyldes nationalt]

INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information till brugeren

<Lægemiddel, der indholder aprotinin>

[Se Annex I - Udfyldes nationalt]

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du får dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen/kirurgen, hvis der er mere, du vil vide.
- Tal med lægen, hvis du får bivirkninger. Dette gælder også bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får <lægemiddel, der indeholder aprotinin>
3. Sådan får du <lægemiddel, der indeholder aprotinin>
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

<Lægemidler, der indholder aprotinin> tilhører en gruppe lægemidler, der kaldes antifibrinolytika, dvs. lægemidler, der forebygger blodtab.

<Lægemidler, der indeholder aprotinin> kan hjælpe til med at nedsætte det blodtab, du har under og efter en hjerteoperation. Det anvendes også til at mindske behovet for blodtransfusion under og efter en hjerteoperation. Din læge/kirurg har besluttet, at du vil have gavn af behandling med <lægemiddel indholdende aprotinin>, fordi du har øget risiko for at få et stort blodtab i forbindelse med, at du skal gennemgå en bypass-operation i hjertet, hvor din blodcirkulation styres uden for din krop af en hjerte-lunge-maskine.

Din læge vil give dig aprotinin efter nøje at have overvejet fordele og risici samt muligheden for anden behandling.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU FÅR <LÆGEMIDDEL, DER INDEHOLDER APROTININ>

Du må ikke få <lægemiddel, der indeholder aprotinin>

- hvis du er **allergisk over for aprotinin** eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i pkt. 6).
- hvis der foreligger en **positiv test for aprotinin-specifik IgG-antistof**, der viser, at du har en øget risiko for en allergisk reaktion over for <lægemiddel, der indholder aprotinin>.
- hvis det ikke er muligt at foretage en test for aprotinin-specifik IgG-antistof før behandlingen, og du har fået eller tror, at du har fået, et lægemiddel, der indeholder aprotinin inden for de sidste 12 måneder.

Advarsler og forsigtighedsregler

Før du får <lægemiddel, der indeholder aprotinin>, skal du fortælle det til lægen, hvis noget af det følgende gælder for dig, så han/hun bedre kan beslutte, om <lægemiddel, der indeholder aprotinin> er det rigtige for dig:

- **Dine nyrer fungerer ikke normalt.** Hvis du har nyreproblemer, må <lægemidler, der indeholder aprotinin> kun anvendes, hvis din læge/kirurg vurderer, at det vil være en fordel.
- **Du er blevet behandlet med eller tror, at du kan være blevet behandlet med aprotinin eller fibrinolytika, der indeholder aprotinin, inden for de sidste 12 måneder.**

Hvis noget af dette gælder for dig, vil din læge beslutte, om <lægemiddel, der indeholder aprotinin> er det rigtige for dig.

Du vil kun få <lægemiddel, der indeholder aprotinin>, hvis din læge først har taget **blodprøver** for at kontrollere, at det er det rigtige til dig (fx en passende test for aprotinin-specifik IgG-antistof). Ellers kan andre lægemidler være et bedre valg til dig.

Du vil blive overvåget omhyggeligt for at se, om du har nogen allergiske reaktioner over for lægemidlet, og din læge/kirurg vil behandle dine eventuelle symptomer. Standardbehandling for alvorlige allergiske reaktioner skal være let tilgængelig under behandling med <lægemiddel, der indeholder aprotinin>.

Børn og teenagere

Sikkerhed og virkning af <lægemidler, der indholder aprotinin> til børn under 18 år er ikke klarlagt.

Brug af anden medicin sammen med <lægemidler, der indeholder aprotinin>

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Du skal især fortælle lægen, hvis du tager:

- Medicin, der anvendes til at opløse blodpropper, som fx streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA)
- Aminoglykosider (antibiotika, medicin til behandling af infektioner)

Det anbefales, at din læge/kirurg - ud over <lægemiddel, der indeholder aprotinin> - også ordinerer heparin (medicin til forebyggelse af blodpropper) før og under operationen. Din læge vil bestemme heparin-dosis ud fra blodprøver.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, tror, at du kan være gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du får dette lægemiddel. Hvis du er gravid eller ammer, må du kun få <lægemidler, der indeholder aprotinin>, hvis din læge/kirurg vurderer, at det vil være en fordel for dig. Din læge vil diskutere fordele og risici ved at anvende dette lægemiddel med dig.

3. SÅDAN FÅR DU <LÆGEMIDDEL, DER INDEHOLDER APROTININ>

Den sædvanlige dosis til voksne er:

Før operationen får du en lille dosis (1 ml) <lægemiddel, der indeholder aprotinin> for at undersøge, om du er allergisk over for <lægemidlet, der indeholder aprotinin>. Der kan gives lægemidler, der forebygger allergisymptomer (en H₁-antagonist og en H₂-antagonist) 15 minutter før, du får testdosis af <lægemidlet, der indeholder aprotinin>.

Hvis der ikke er tegn på allergi, vil du få 100-200 ml <lægemiddel, der indeholder aprotinin> i løbet af 20-30 minutter, efterfulgt af 25-50 ml pr. time (maksimalt 5-10 ml/min), indtil operationen er overstået. Normalt vil du ikke få mere end 700 ml <lægemiddel, der indeholder aprotinin> i et forløb.

Der er ingen speciel dosisanbefaling til ældre patienter eller til patienter med dårlig nyrefunktion.

Du vil normalt få <lægemiddel, der indeholder aprotinin>, mens du ligger ned. Det gives som langsom indsprøjtning eller infusion (via et drop) gennem et kateter i en af dine større blodårer.

Hvis du får for meget <lægemiddel, der indeholder aprotinin>

Der findes ingen specifikke stoffer, der kan ophæve virkningen af <lægemidlet, der indeholder aprotinin>.

4. BIVIRKNINGER

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Allergiske reaktioner er sjældne hos patienter, der får <lægemiddel, der indeholder aprotinin> for første gang, men patienter, der får <lægemiddel, der indeholder aprotinin> mere end én gang, kan have en øget risiko for at få en allergisk reaktion. Symptomerne på en allergisk reaktion kan omfatte:

- **Åndedrætsbesvær**
- **Blodtryksfald**
- **Kløe, udslæt og nældefeber**

- Kvalme

Hvis noget af ovennævnte forekommer, mens du får <lægemiddel, der indeholder aprotinin>, vil din læge/kirurg stoppe behandlingen.

Andre bivirkninger er:

Ikke almindelig: Forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede

- brystmerter (*myokardieiskæmi, blodprop*), hjerteanfald (*myokardieinfarkt*)
- udsivning af væske fra hjertet til hulrummet mellem hjertet og hjertesækken (*perikardie-effusion*)
- blodprop (*trombose*)
- nyresygdom (*akut nyresvigt, renal tubulær nekrose*)
- lavere urinproduktion end normalt

Sjælden: Forekommer hos op til 1 ud af 10.000

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

Meget sjælden: Forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede

- hævelse på eller omkring indsprøjtningssstedet (reaktioner ved injektions- og infusionsstedet, (trombo-)flebitis ved infusionsstedet)
- blodprop i lungerne (*lungemboli*)
- alvorlig koagulationsforstyrrelse, der kan medføre vævsbeskadigelse og blødning (*dissemineret intravaskulær koagulation*)
- manglende evne hos blodet til at størkne (koagulere) normalt (*koagulopati*)
- alvorligt allergisk shock (*anafylaktisk shock*), som kan være livstruende

Tal med lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke fremgår af denne indlægsseddel.

5. OPBEVARING

[Udfyldes nationalt]

6. PAKNINGSSTØRRELSER OG YDERLIGERE OPLYSNINGER

<Lægemidlet, der indeholder aprotinin> indeholder:

[Udfyldes nationalt]

Udseende og pakningsstørrelser

[Udfyldes nationalt]

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

[Se Annex I - Udfyldes nationalt]

Denne indlægsseddel blev senest revideret { måned ÅÅÅÅ }.

[Udfyldes nationalt]

Bilag IV

Betingelser for markedsføringstilladelserne

De nationale kompetente myndigheder skal sikre, at indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aprotinin opfylder følgende betingelser:

1. Indehaverne af markedsføringstilladelserne for lægemidler indeholdende aprotinin skal indsende en opdatering af risikostyringsplanen (RMP) til de nationale kompetente myndigheder. Dette skal ske efter udstedelse af Kommissionens afgørelse og inden fornyet markedsføring af lægemidlet i EU. Opdateringen af denne RMP skal dække de vedtagne sikkerhedsmæssige betænkeligheder ved produkterne, der er beskrevet i vurderingsrapporten til indbringelsesproceduren, og den hertil svarende risikominimering, herunder en DHPC-meddelelse (direkte meddelelse til fagfolk i sundhedssektoren). Denne RMP skal følge EU-skabelonen for RMP og omfatte foranstaltninger til vurdering af risikominimeringens effektivitet.
2. Indehaverne af markedsføringstilladelserne skal føre et register til overvågning af anvendelsesmønstret for aprotinin. I registret skal indføres oplysninger om anvendelsen til patienter, der eksponeres for aprotinin på hjertekirurgiske afdelinger i de deltagende lande. Registeret skal således oprettes, inden produktet bringes på markedet. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal tage behørigt hensyn til protokoludkastet og de kommentarer, der modtages under vurderingen. Protokollen for registeret skal forelægges de nationale kompetente myndigheder senest 2 måneder efter Kommissionens afgørelse. Ajourføringer af registret skal indsendes til de nationale kompetente myndigheder sammen med de periodiske sikkerhedsopdateringsrapporter (PSUR'er).
3. Udleveringen af aprotinin, med henvisning til ovennævnte register, vil blive begrænset til centre, der udfører hjertekirurgi eller kardiopulmonal bypass, og som forpligter sig til at deltage i registret.