

Anhang III

Beabsichtigter Wortlaut für die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und Packungsbeilage

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS
UND PACKUNGSBEILAGE**

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

<Aprotinin-haltige Arzneimittel>

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

[ist national auszufüllen]

3. DARREICHUNGSFORM

[ist national auszufüllen]

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aprotinin wird prophylaktisch zur Verringerung von Blutverlust und Bluttransfusionen eingesetzt bei erwachsenen Patienten mit hohem Blutungsrisiko im Verlauf einer isolierten Bypass-Operation mit extrakorporaler Zirkulation (d. h. einer aortokoronaren Bypass-Operation ohne weitere kardiovaskuläre Eingriffe).

Aprotinin sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens und der Risiken angewendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Durchführung eines geeigneten Aprotinin-spezifischen IgG Antikörpertests ist vor einer Behandlung mit Aprotinin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3).

Erwachsene:

Wegen des Risikos allergischer/anaphylaktischer Reaktionen sollte bei allen Patienten die Gabe einer 1 ml Testdosis (10.000 KIE) mindestens 10 Minuten vor der Verabreichung der Restdosis erfolgen. Bei Ausbleiben einer Reaktion auf die 1 ml Testdosis kann die therapeutische Dosis gegeben werden. H1- und H2-Antagonisten sollten gegebenenfalls 15 Minuten vor Gabe der Aprotinin-Testdosis verabreicht werden. In jedem Fall soll die Einleitung von Standardnotfallmaßnahmen zur Behandlung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen sofort möglich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Initialdosis von 1-2 Millionen KIE wird langsam als intravenöse Injektion oder Infusion über 20-30 Minuten nach dem Einleiten der Narkose und vor der Sternotomie verabreicht. Weitere 1-2 Millionen KIE sollten in das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine gegeben werden. Zur Vermeidung physikalischer Inkompatibilitäten zwischen Aprotinin und Heparin bei der Zugabe zur Priming-Lösung der Pumpe muss jeder Wirkstoff während der Rezirkulation des Priming-Volumens zugegeben werden, um eine ausreichende Verdünnung vor der Zugabe der anderen Komponente sicherzustellen.

Nach der initialen Bolusinfusion folgt eine Dauerinfusion von 250.000-500.000 KIE pro Stunde bis zum Operationsende.

Generell soll die Gesamtdosis pro Behandlung mit Aprotinin den Höchstwert von 7 Millionen KIE nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorhandene klinische Erfahrung deutet darauf hin, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine spezielle Dosisanpassung nötig ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

Zur Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion liegen keine Daten vor.

Ältere Patienten

Aus der berichteten klinischen Erfahrung ergaben sich keine Hinweise auf unterschiedliche Reaktionen bei älteren Patienten.

Art der Anwendung

Aprotinin sollte über einen zentralvenösen Zugang infundiert werden. Es dürfen keine anderen Arzneimittel über denselben Zugang verabreicht werden. Bei Verwendung eines Multilumen-Zentralkatheters ist ein separater Katheter nicht erforderlich.

Aprotinin darf ausschließlich auf dem Rücken liegenden Patienten verabreicht werden und muss langsam (maximal 5-10 ml/min) als intravenöse Injektion oder als Kurzinfusion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einem positiven Aprotinin-spezifischen IgG Antikörpertest haben bei Behandlung mit Aprotinin ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen. Daher ist die Gabe von Aprotinin bei diesen Patienten kontraindiziert.

Falls vor der Behandlung kein Aprotinin-spezifischer IgG Antikörpertest durchgeführt werden kann, ist die Gabe von Aprotinin bei Patienten mit Verdacht auf eine vorherige Exposition, einschließlich einer Exposition mit Fibrinklebern, während der letzten 12 Monate kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aprotinin soll nicht eingesetzt werden, wenn die CABG Operation mit einer anderen kardiovaskulären Operation zusammen durchgeführt wird, da das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Aprotinin bei anderen kardiovaskulären Eingriffen ungeklärt ist.

Laborüberwachung der Antikoagulation während der extrakorporalen Zirkulation

Aprotinin ist kein Heparin-ersetzendes Arzneimittel. Es ist wichtig, eine ausreichende Antikoagulation mit Heparin während der Therapie mit Aprotinin aufrechtzuerhalten. Eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Celit-aktivierte Gerinnungszeit (Celit ACT) sind bei mit Aprotinin behandelten Patienten während der Operation und in den Stunden nach der Operation zu erwarten. **Daher sollte die partielle Thromboplastinzeit (PTT) nicht für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation mit Heparin verwendet werden. Bei Patienten, die während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation mit Aprotinin behandelt werden, wird eine der drei folgenden Methoden empfohlen, um eine ausreichenden Antikoagulation aufrecht zu erhalten: Aktivierte Gerinnungszeit (ACT), Heparinisierung nach fixem Schema oder Heparin- Titration (siehe unten). Wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT)-Methode zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation verwendet wird, sollte in Gegenwart von Aprotinin die Celit ACT minimal 750 Sekunden oder die Kaolin ACT 480 Sekunden betragen, unabhängig von Einflüssen der Hämodilution und der Hypothermie.**

Zusätzliche Anmerkung zur Anwendung bei extrakorporaler Zirkulation

Bei mit Aprotinin behandelten Patienten während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation wird eine der folgenden Methoden für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation empfohlen:

- Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)

Die Bestimmung der ACT ist kein standardisierter Gerinnungstest, und verschiedene Testsysteme können durch die Anwesenheit von Aprotinin unterschiedlich beeinflusst werden. Der Test wird ferner durch variierende Verdünnungseffekte und Temperaturen während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation beeinflusst. Es wurde beobachtet, dass die Kaolin-basierte ACT nicht im gleichen Ausmaß durch die Anwesenheit von Aprotinin verlängert wird wie die kieselerdebasierte (Celit) ACT. Da die Methoden variieren, wird in Anwesenheit von Aprotinin empfohlen, ein Minimum von 750 Sekunden bei einer Celit ACT oder von 480 Sekunden bei einer Kaolin ACT einzuhalten, unabhängig von Effekten der Hämodilution und der Hypothermie. Bei Fragen zur Interpretation der Testergebnisse in Anwesenheit von Aprotinin kontaktieren Sie bitte den Hersteller des ACT Systems.

- Heparinisierung mit fixem Schema

Eine standardisierte initiale Heparindosis wird vor der Kanülierung des Herzens appliziert. Die initiale Heparindosis einschließlich der Heparinmenge, die in das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine appliziert wird, sollte insgesamt mindestens 350 IE/kg Körpergewicht betragen. Die weitere Heparinisierung erfolgt nach einem fixen Dosierungsschema basierend auf Patientengewicht und Dauer der extrakorporalen Zirkulation.

- Bestimmung der Heparin-Konzentration

Heparin-Konzentrationen können durch Protamin-Titration, die durch Aprotinin nicht beeinträchtigt wird, ermittelt werden. Für die Festlegung der Heparin-Anfangsdosis sollte vor der Aprotinin-Gabe zunächst die Dosis-Wirkungsbeziehung für Heparin mit Hilfe der Protamin-Titration ermittelt werden. Das Nachdosieren von Heparin sollte auf Basis der mit Protamin-Titration gemessenen Heparin-Konzentration erfolgen. Während der extrakorporalen Zirkulation sollte die Heparin-Konzentration nicht unter 2,7 E/ml (2,0 mg/kg) bzw. unter das Niveau sinken, dass vor der Aprotinin-Gabe bei der Testung der Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt wurde.

Nach Beendigung der kardiopulmonalen Bypass Operation sollte bei Aprotinin-behandelten Patienten die Neutralisierung des Heparins durch Protamin erfolgen. Diese basiert entweder auf einer Protamindosis, die sich aus dem Verhältnis zur Menge des verabreichten Heparins errechnet, oder sie wird durch eine Protamin-Titration kontrolliert.

Wichtig: Die Anwendung von Aprotinin ersetzt nicht eine adäquate Heparinisierung.

Transplantat-Konservierung

Aus dem Aprotinin-Infusionskatheter entnommenes Blut sollte nicht für die Transplantat-Konservierung verwendet werden.

Re-Exposition gegenüber Aprotinin

Die Anwendung von Aprotinin, insbesondere bei Patienten, die bereits in der Vergangenheit Aprotinin exponiert waren (einschließlich Aprotinin-haltiger Fibrinkleber), erfordert eine sorgfältige Abwägung von Risiken und Nutzen, da eine allergische Reaktion auftreten kann (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Obwohl die meisten Fälle von Anaphylaxie nach Re-Exposition innerhalb der ersten 12 Monate auftreten, gibt es auch Einzelfallmeldungen über Anaphylaxie, die nach einer Re-Exposition nach mehr als 12 Monaten auftraten.

Die Einleitung von Standardnotfallmaßnahmen zur Behandlung allergischer/anaphylaktischer Reaktionen soll während der Behandlung mit Aprotinin sofort möglich sein.

Beurteilung des Potentials für allergische Reaktionen

Alle Patienten, die mit Aprotinin behandelt werden, sollten zuerst eine Testdosis erhalten, um das Potential für allergische Reaktionen zu bestimmen (siehe Abschnitt 4.2). Die Gabe der Aprotinin-Testdosis soll ausschließlich erfolgen, wenn geeignete Einrichtungen und Ausstattungen für das Einleiten einer Akutbehandlung bei anaphylaktischen Reaktionen vorhanden sind.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ergebnisse aktueller Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass durch Aprotinin Nierenfunktionsstörungen ausgelöst werden können, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung. Eine Analyse aller placebo-kontrollierter Studien bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation (CABG) fand bei Patienten unter Aprotinin-Therapie eine Erhöhung des Serum Kreatininwertes um >0,5 mg/dl in Bezug auf den Ausgangswert (siehe Abschnitt 5.1). Vor Anwendung von Aprotinin ist daher die sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit bereits bestehender, eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Risikofaktoren (wie z. B. gleichzeitiger Behandlung mit Aminoglykosiden) angezeigt.

Ein Anstieg von Nierenversagen und Mortalität im Vergleich zu einer altersadjustierten historischen Kontrollgruppe wurde bei Aprotinin-Patienten, die bei extrakorporaler Zirkulation mit tief hypothermem Kreislaufstillstand an der Aorta thoracica operiert wurden, berichtet. Eine angemessene Antikoagulation mit Heparin muss sichergestellt sein (siehe oben).

Mortalität

Informationen aus randomisierten klinischen Studien zur Mortalität sind im Abschnitt 5.1 dargestellt.

Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Aprotinin und einer erhöhten Mortalität wurde in einigen nicht-randomisierten Beobachtungsstudien berichtet (z. B. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), während in anderen nicht-randomisierten Studien ein solcher

Zusammenhang nicht berichtet wurde (z. B. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). In diesen Studien wurde Aprotinin vorwiegend an Patienten angewendet, die vor der Operation mehr Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit aufwiesen als diejenigen in den anderen Behandlungsgruppen.

Die meisten Studien haben diese Ausgangsunterschiede in den Risikofaktoren nicht angemessen berücksichtigt und der Einfluss dieser Faktoren auf die Ergebnisse ist nicht bekannt. Daher ist die Interpretation dieser Beobachtungsstudien limitiert und ein Zusammenhang zwischen Aprotinin-Anwendung und einer erhöhten Mortalität kann weder belegt noch widerlegt werden. Deshalb sollte Aprotinin nur gemäß Zulassung bei isolierten CABG nach sorgfältiger Abwägung der möglichen Risiken und Nutzen angewendet werden.

Fergusson et al 2008 publizierten eine Datenanalyse zu einer randomisierten kontrollierten Studie, „Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial“ (BART), und berichteten über eine erhöhte Mortalitätsrate bei mit Aprotinin behandelten Patienten in Vergleich zu mit Tranexam- oder Aminocaprinsäure behandelten Patienten. Aufgrund verschiedener methodischer Mängel konnten die Ergebnisse der BART-Studie jedoch keine sichere Aussage über kardiovaskuläre Risiken liefern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aprotinin hemmt dosisabhängig die Wirkung von Thrombolytika, z. B. Streptokinase, Urokinase und Alteplase (r-tPA).

Aprotinin kann eine Nierenfunktionsstörung auslösen, besonders bei Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung. Aminoglykoside sind ein Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine teratogene oder andere embryotoxische Wirkung von Aprotinin. Über den gesamten Zeitraum einer Schwangerschaft sollte Aprotinin nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Im Falle von schweren Nebenwirkungen (wie z. B. anaphylaktischen Reaktionen, Herzstillstand, usw.), die eine therapeutische Gegenmaßnahme erfordern, muss eine Schädigung des Feten in Betracht gezogen und daher in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen werden.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Aprotinin in die Muttermilch übergeht. Da Aprotinin nach oraler Verabreichung jedoch nicht bioverfügbar ist, ist davon auszugehen, dass etwaige Arzneimittelmengen in der Muttermilch keine systemischen Wirkungen auf das gestillte Kind haben.

Fertilität

Es gibt keine adäquaten kontrollierten Studien zur Beurteilung des Einflusses von Aprotinin auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Aprotinin wurde in mehr als 45 Phase-II- und Phase-III-Studien mit mehr als 3.800 Aprotinin-behandelten Patienten bewertet. Bei insgesamt 11 % der mit Aprotinin behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf. Die schwerwiegendste Nebenwirkung war der Myokardinfarkt. Die Nebenwirkungen sollten im Rahmen des perioperativen Geschehens beurteilt werden.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) basierend auf Daten aller placebokontrollierten klinischen Studien mit Aprotinin sind nach der Häufigkeit gemäß CIOMS III Definition geordnet

(Aprotinin n=3.817 und Placebo n=2.682; Stand: April 2005) und werden in der nachstehenden Tabelle aufgeführt:

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert:

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

MedDRA Standard- Systemorgan- Klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion Anaphylaktische / anaphylaktoide Reaktion	Anaphylaktischer Schock (möglicherweise lebensbedrohlich)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Disseminierte intravasale Gerinnung Koagulopathie
Herz- erkrankungen		Ischämische Herzkrankheit Koronararterieller Verschluß / Thrombose Myokardinfarkt Perikarderguss		
Gefäß- erkrankungen		Thrombose	Arterielle Thrombose (und ihre organspezifischen Manifestationen, die in lebenswichtigen Organen wie z. B. Niere, Lunge oder Gehirn auftreten können)	Lungenembolie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie, akutes Nierenversagen, tubulo-renale Nekrose		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Ver- abreichungsort				Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle (Thrombo-) phlebitis an der Infusionsstelle

- UAW resultierend aus Berichten nach der Markteinführung sind **fettgedruckt und kursiv** in der Tabelle aufgelistet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allergische / anaphylaktische Reaktionen treten bei Patienten mit Erstanwendung von Aprotinin selten auf. Bei wiederholter Anwendung kann die Häufigkeit von allergischen/anaphylaktischen Reaktionen bis zu 5 % erreichen. Eine retrospektive Auswertung hat gezeigt, dass die Häufigkeit von allergischen/anaphylaktischen Reaktionen nach Re-Exposition innerhalb von 6 Monaten nach der erstmaligen Anwendung erhöht ist (5,0 % bei Re-Exposition innerhalb von 6 Monaten und 0,9 % bei Re-Exposition nach mehr als 6 Monaten). Aufgrund der retrospektiven Auswertung ist anzunehmen, dass die Inzidenz schwerer anaphylaktischer Reaktionen weiter zunimmt, wenn Patienten innerhalb von 6 Monaten mehr als zweimal mit Aprotinin behandelt werden. Selbst wenn eine zweite Applikation symptomlos vertragen wurde, kann eine darauffolgende Verabreichung schwere allergische Reaktionen oder anaphylaktischen Schock auslösen, in sehr seltenen Fällen mit Todesfolge.

Symptome allergischer/anaphylaktischer Reaktionen können beinhalten:

Atemwege:	Asthma (Bronchospasmus)
Herz- Kreislauf-System:	Hypotonie
Haut und Hautanhangsgebilde:	Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Verdauungsapparat:	Übelkeit

Bei Auftreten allergischer Reaktionen während der Injektion oder Infusion soll die Applikation sofort abgebrochen werden. Standardnotfallmaßnahmen sind bei Bedarf einzuleiten, d. h.

Adrenalin/Epinephrin, Volumensubstitution und Kortikosteroiden.

Herz- Kreislauf-System

In der gepoolten Analyse aller placebo-kontrollierten klinischen Studien betrug die Häufigkeit des von den Prüfarzten berichteten Auftretens von Myokardinfarkten (MI) 5,8 % bei mit Aprotinin behandelten Patienten im Vergleich zu 4,8 % bei mit Placebo behandelten Patienten mit einem Unterschied von 0,98 % zwischen den Gruppen (Aprotinin n=3.817 und Placebo n=2.682; Stand April 2005).

In einigen Studien wurde eine tendenziell größere Häufigkeit für das Auftreten von MI in Verbindung mit Aprotinin beobachtet, wohingegen andere Studien eine geringere Häufigkeit im Vergleich zu Placebo gezeigt haben.

Mortalität

Der Zusammenhang zwischen Mortalitätsrisiko und Aprotinin-Anwendung ist in Abschnitt 4.4 beschrieben.

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Proteinasehemmer, ATC Code: B02AB01

Aprotinin ist ein Breitspektrum-Proteinaseinhibitor mit antifibrinolytischen Eigenschaften. Durch Bildung reversibler stöchiometrisch zusammengesetzter Enzyminhibitor-Komplexe wirkt Aprotinin als Inhibitor von menschlichem Trypsin, Plasmin sowie von Plasma- und Gewebekallikrein und hemmt somit die Fibrinolyse.

Außerdem inhibiert es in der Vorphase der Gerinnung die Kontaktaktivierung, durch die sowohl die Koagulation eingeleitet als auch die Fibrinolyse begünstigt wird.

Daten aus dem globalen Pool placebo-kontrollierter Studien zeigten bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation (CABG), dass die Inzidenz erhöhter Serum-Kreatininwerte >0,5 mg/dl über dem Ausgangswert mit 9,0 % (185/2.047) in der Therapiegruppe mit Aprotinin gemäß Dosierungsempfehlung statistisch höher lag als in der Placebo-Gruppe mit 6,6 % (129/1.957); die Odds-Ratio betrug 1,41 (1,12-1,79). In der Mehrzahl der Fälle waren die postoperativen Nierenfunktionsstörungen nicht schwerwiegend und reversibel. Die Inzidenz erhöhter Serum-Kreatininwerte >2,0 mg/dl über den Ausgangswert war sowohl bei der Therapiegruppe mit Aprotinin gemäß Dosierungsempfehlung als auch bei der Placebo-Gruppe ähnlich (1,1 % vs. 0,8 %), mit einer Odds-Ratio von 1,16 (0,73-1,85) (siehe Abschnitt 4.4).

Die Krankenhaussterblichkeit in dem Pool randomisierter klinischer Studien ist in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst:

Krankenhaussterblichkeit in dem Pool randomisierter klinischer Studien (Population: Alle global rekrutierten CABG Patienten, die für die Sicherheitsanalyse valide sind)					
Population	Volldosis Aprotinin		Placebo		Odds Ratio (95 % KI)
	n / N	%	n / N	%	
Alle CABG	65/2.249	2,9	55/2.164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Erste CABG	36/1.819	2,0	39/1.785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Wiederholte CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion erfolgt eine rasche Verteilung von Aprotinin im gesamten extrazellulären Raum, die zu einem initialen Abfall der Aprotinin-Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von 0,3-0,7 Stunden führt. Zu einem späteren Zeitpunkt (d. h. mehr als 5 Stunden nach Gabe) gibt es eine terminale Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 5-10 Stunden.

Die Plazenta ist wahrscheinlich nicht ganz undurchlässig für Aprotinin, die Permeation findet jedoch sehr langsam statt.

Metabolismus, Elimination und Exkretion

Der Abbau des Aprotininmoleküls zu kürzeren Peptiden oder Aminosäuren erfolgt durch lysosomale Aktivität in der Niere. Die renale Ausscheidung des aktiven Aprotinins beträgt beim Menschen weniger als 5 % der Dosis. Nach dem Erhalt einer Injektion von ¹³¹I-Aprotinin schieden gesunde Probanden innerhalb von 48 Stunden 25-40 % der markierten Substanz als Metaboliten mit dem Urin aus. Es handelte sich um inhibitorisch unwirksame Metaboliten.

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ergaben keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik oder im Nebenwirkungsprofil. Eine spezielle Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden verursachten schnell injizierte hohe Dosen (>150.000 KIE/kg) einen Blutdruckabfall unterschiedlicher Stärke, der aber schnell abklang.

Reproduktionstoxizität

In Studien an Ratten verursachte eine tägliche i.v. Gabe von bis zu 80.000 KIE/kg keine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Eine tägliche Dosis von bis zu 100.000 KIE/kg führte zu keiner Beeinträchtigung des Wachstums und der Entwicklung der Jungtiere und eine Dosis von 200.000 KIE/kg/Tag war nicht teratogen. Tägliche i.v. Gaben von 100.000 KIE/kg bei Kaninchen lieferten keine Hinweise auf eine maternale Toxizität, Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität.

Mutagenitätspotential

Aprotinin zeigte keine mutagenen Eigenschaften im Salmonellen/Mikrosom und *B. subtilis* DNS Schädigungstest.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

[ist national auszufüllen]

6.2 Inkompatibilitäten

[ist national auszufüllen]

6.3 Dauer der Haltbarkeit

[ist national auszufüllen]

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

[ist national auszufüllen]

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

[ist national auszufüllen]

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittelzubereitungen zur parenteralen Anwendung sollten vor der Anwendung visuell auf getrübbten Inhalt oder Farbänderungen geprüft werden. Restlösungen dürfen nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

[Siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

{Tel.:}

{Fax:}

{E-Mail}

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

[ist national auszufüllen]

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

[ist national auszufüllen]

10. STAND DER INFORMATION

[ist national auszufüllen]

PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

<Aprotinin-haltige Arzneimittel>

[siehe Anhang I – ist national auszufüllen]

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt/Operateur, der Ihnen <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> verabreicht.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> beachten?
3. Wie ist <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> und wofür wird es angewendet?

<Aprotinin-haltiges Arzneimittel> gehört zu einer Arzneimittelgruppe, die Antifibrinolytika genannt wird, d. h. Arzneimittel zur Verhinderung von Blutverlust.

<Aprotinin-haltiges Arzneimittel> kann dazu beitragen, den während und nach einer Herzoperation entstehenden Blutverlust zu vermindern. Es wird auch zur Verringerung des Bedarfs einer Bluttransfusion während und nach Herzoperationen verwendet. Ihr Arzt/Operateur hat entschieden, dass Ihnen eine Behandlung mit <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> helfen würde, da bei Ihnen das Risiko eines stärkeren Blutverlusts erhöht ist im Verlauf einer Herz-Bypass-Operation, bei der der Kreislauf durch eine Herz-Lungen-Maschine aufrechterhalten wird.

Ihr Arzt wird Aprotinin nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung anwenden. Dabei wird er berücksichtigen, dass Behandlungsalternativen verfügbar sind.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> beachten?

<Aprotinin-haltiges Arzneimittel> darf bei Ihnen nicht angewendet werden,

- wenn Sie **allergisch gegen <Aprotinin-haltige Arzneimittel>** oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn ein **Aprotinin-spezifischer IgG-Antikörpertest mit positivem Ergebnis** vorliegt, da dies ein erhöhtes Risiko einer allergischen Reaktion auf <Aprotinin-haltige Arzneimittel> anzeigt.
- wenn vor der Behandlung kein Aprotinin-spezifischer IgG-Antikörpertest durchgeführt werden kann und Sie wissen oder vermuten, dass Sie in den vergangenen 12 Monaten <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> erhalten haben.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> erhalten.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn einer der folgenden Umstände auf Sie zutrifft, damit dieser leichter entscheiden kann, ob <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> für Sie geeignet ist:

- **Ihre Nieren arbeiten nicht richtig.** Wenn Sie Nierenprobleme haben, sollte <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt/Operateur der Meinung ist, dass die Behandlung Ihnen Nutzen bringt.
- **Sie wissen oder vermuten, dass Sie Aprotinin oder einen Aprotinin-haltigen Fibrinkleber in den letzten 12 Monaten erhalten haben.**

Wenn einer der genannten Umstände auf Sie zutrifft, entscheidet der Arzt, ob <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> für Sie geeignet ist oder nicht.

<Aprotinin-haltiges Arzneimittel> wird nur angewendet, **nachdem** Ihr Arzt mit Hilfe von **Blutuntersuchungen** (z. B. mit einem geeigneten Aprotinin-spezifischen IgG-Antikörpertest) überprüft hat, ob die Behandlung für Sie geeignet ist. Andernfalls stellen andere Arzneimittel möglicherweise eine bessere Wahl dar.

Sie werden sorgfältig im Hinblick auf eine allergische Reaktion auf das Arzneimittel überwacht, und Ihr Arzt/Operateur wird sämtliche Symptome behandeln, die gegebenenfalls bei Ihnen auftreten. Die Einleitung von Standardnotfallmaßnahmen zur Behandlung schwerer allergischer Reaktionen muss während der Behandlung mit <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> sofort möglich sein.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen.

Anwendung von <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Informieren Sie insbesondere Ihren Arzt, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel zur Auflösung von Blutgerinnseln wie Streptokinase, Urokinase, Alteplase (r-tPA)
- Aminoglykoside (Antibiotika, Arzneimittel zur Behandlung von Infektionen)

Es wird empfohlen, dass Ihr Arzt/Operateur Ihnen vor und während der Operation zusätzlich zu <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> auch Heparin verabreicht (ein Arzneimittel zur Vorbeugung von Blutgerinnseln). Ihr Arzt wird anhand der Ergebnisse aus Ihrer Blutuntersuchung die Heparin-Dosierung festlegen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Behandlung mit diesem Arzneimittel Ihren Arzt um Rat. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, sollte <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> nur angewendet werden, wenn Ihr Arzt/Operateur der Meinung ist, dass die Behandlung Ihnen Nutzen bringt. Ihr Arzt spricht mit Ihnen über die Risiken und den Nutzen der Anwendung dieses Arzneimittels.

3. Wie ist <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> anzuwenden?

Für erwachsene Patienten wird das folgende Dosierungsschema empfohlen:

Bevor die Operation beginnt, erhalten Sie eine kleine Menge <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> (1 ml), um zu testen, ob Sie allergisch auf <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> reagieren. 15 Minuten vor Verabreichung der Testdosis <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> erhalten Sie eventuell Arzneimittel zur Vermeidung von allergischen Symptomen (H₁-Antagonist und ein H₂-Antagonist).

Falls keine Anzeichen einer Allergie auftreten, wird Ihnen eine 100-200 ml Dosis <Aprotinin-haltigen Arzneimittels> über 20 bis 30 Minuten, gefolgt von 25-50 ml pro Stunde (maximal 5-10 ml/min) bis zum Ende der Operation, verabreicht.

Im Allgemeinen erhalten Sie nicht mehr als 700 ml <Aprotinin-haltigen Arzneimittels> auf einmal.

Für ältere Patienten oder Patienten mit Nierenfunktionsstörung gibt es keine besonderen Dosierungsempfehlungen.

<Aprotinin haltiges Arzneimittel> wird normalerweise wenn Sie liegen als langsame Injektion oder Infusion (an einem „Tropf“) durch einen Infusionsschlauch in einer größere Vene Ihres Körpers verabreicht.

Wenn Sie eine größere Menge <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> verabreicht bekommen, als Sie sollten

Es existiert kein spezifisches Mittel, das die Wirkungen von <Aprotinin-haltigem Arzneimittel> aufheben kann.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Obwohl allergische Reaktionen bei Patienten, die zum ersten Mal <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> erhalten selten auftreten, ist das Risiko von allergischen Reaktionen bei Patienten, die <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> wiederholt erhalten, erhöht. Die Symptome einer allergischen Reaktion können umfassen:

- **Probleme beim Atmen**
- **Blutdruckabfall**
- **Juckreiz, Hautausschlag und Nesselsucht**
- **Übelkeit**

Falls es während der Verabreichung <Aprotinin-haltigen Arzneimittels> zu derartigen Symptomen kommt, wird Ihr Arzt/Operator die Behandlung mit diesem Arzneimittel beenden.

Weitere Nebenwirkungen sind:

Gelegentlich: können bei bis zu 1 von 100 Patienten auftreten

- Schmerzen im Brustkorb (*Myokardischämie, Koronararterienverschluss/-thrombose*), Herzinfarkt (*Myokardinfarkt*)
- Flüssigkeitsansammlung im Herzbeutel (*Perikarderguss*)
- Blutgerinnsel (*Thrombose*)
- Nierenerkrankungen (*akutes Nierenversagen, tubulo-renale Nekrose*)
- Verminderte Harnausscheidung

Selten: können bei bis zu 1 von 1.000 Patienten auftreten

- Blutgerinnsel in den Blutgefäßen (*Arterien*)
- Schwere allergische Reaktion (*anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion*)

Sehr selten: können bei bis zu 1 von 10.000 Patienten auftreten

- Schwellung im Bereich oder an der Injektionsstelle (Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle, (*Thrombo-)*phlebitis an der Infusionsstelle)
- Blutgerinnsel in den Lungen (*Lungenembolie*)
- Schwere Blutgerinnungsstörung, die zu Gewebeschäden und Blutungen führt (*disseminierte intravasale Koagulation*)
- Störungen der Blutgerinnung (*Koagulopathie*)
- Schwerer allergischer Schock (*anaphylaktischer Schock*), der potentiell lebensbedrohlich ist

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

5. Wie ist <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> aufzubewahren?

[ist national auszufüllen]

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> enthält

[ist national auszufüllen]

Wie <Aprotinin-haltiges Arzneimittel> aussieht und Inhalt der Packung

[ist national auszufüllen]

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

[siehe Anhang I - ist national auszufüllen]

{Name und Anschrift}

<{Tel.:}>
<{Fax.:}>
<{E-Mail.:}>

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im <{MM.JJJJ}> <{Monat JJJJ}>.

[ist national auszufüllen]