

## **Annexe III**

**Libellé proposé pour le Résumé des caractéristiques du produit  
et pour la notice**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT  
ET NOTICE**

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Médicament contenant de l'aprotinine ]

[Voir l'Annexe I - A compléter au niveau national]

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

[A compléter au niveau national]

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

[A compléter au niveau national]

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

L'aprotinine est indiquée à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire).

L'aprotinine doit être utilisée exclusivement après évaluation attentive des bénéfices et des risques, et après prise en compte des autres traitements disponibles (voir rubriques 4.4 et 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

Un test approprié de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine peut être envisagé avant l'administration d'aprotinine (voir rubrique 4.3).

Chez l'adulte :

Afin de prévenir le risque de réaction allergique/anaphylactique, une dose test de 1 ml (10 000 UIK) doit être administrée chez tous les patients au moins 10 minutes avant la dose thérapeutique. En l'absence de toute réaction suite à l'administration de cette dose test, la dose thérapeutique pourra être administrée. Un antagoniste H1 et un antagoniste H2 peuvent être administrés 15 minutes avant la dose test d'aprotinine. Dans tous les cas, un traitement d'urgence des réactions anaphylactiques et allergiques doit pouvoir être immédiatement disponible (voir rubrique 4.4).

Une dose de charge de 1-2 millions d'UIK est administrée sous forme d'une injection ou perfusion intraveineuse lente sur 20-30 minutes après l'induction de l'anesthésie et avant la sternotomie. Une dose supplémentaire de 1-2 millions d'UIK doit être ajoutée dans la solution d'amorçage de la pompe de la machine cœur-poumon. Pour éviter une incompatibilité physico-chimique entre l'aprotinine et l'héparine lors de l'ajout à la solution d'amorçage de la pompe, chacun des produits doit être ajouté successivement au cours de la recirculation de cette solution afin d'assurer une dilution adéquate avant l'administration de l'autre composant.

La perfusion du bolus initial est suivie de l'administration d'une perfusion continue de 250 000-500 000 UIK par heure jusqu'à la fin de l'opération.

En général, la quantité totale d'aprotinine administrée au cours d'un traitement ne doit pas dépasser 7 000 000 UIK.

#### *Population pédiatrique*

La tolérance et l'efficacité du médicament chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

#### *Insuffisance rénale*

L'expérience clinique disponible suggère que les patients avec une altération de la fonction rénale ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

#### *Insuffisance hépatique*

Aucune donnée relative à un ajustement posologique n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

#### *Sujets âgés*

L'expérience clinique rapportée n'a pas identifié de différences de réponse chez les patients âgés.

#### Mode d'administration

L'aprotinine doit être administrée en perfusion à l'aide d'une voie veineuse centrale. La même lumière ne doit pas être utilisée pour l'administration d'un autre médicament. En cas d'utilisation d'un cathéter central multi-lumières, il n'est pas nécessaire d'utiliser un cathéter distinct.

L'aprotinine doit uniquement être administrée chez des patients en position couchée et doit être administrée lentement (au maximum 5 à 10 ml/min) sous forme d'une injection intraveineuse ou d'une perfusion courte.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les patients avec un test de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine positif présentent un risque accru de réaction anaphylactique en cas de traitement par l'aprotinine. L'administration d'aprotinine est donc contre-indiquée chez ces patients.

S'il n'est pas possible d'effectuer un test de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine avant le traitement, l'administration d'aprotinine est contre-indiquée chez les patients susceptibles d'avoir été déjà exposés à l'aprotinine au cours des 12 derniers mois, ou à des colles de fibrine.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

**L'aprotinine ne doit pas être utilisée lorsque l'intervention de pontage aorto-coronarien (PAC) est associée à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire car le rapport bénéfice / risque de l'utilisation de l'aprotinine dans le cadre des autres interventions cardiovasculaires n'a pas été établi.**

#### *Surveillance biologique de l'anticoagulation pendant la circulation extracorporelle*

L'aprotinine n'est pas un agent épargneur d'héparine et il est important de maintenir une anticoagulation adéquate au moyen de l'héparine pendant le traitement par l'aprotinine. Des augmentations du temps de céphaline activé (TCA) et du temps de coagulation activé avec célite (ACT-célite) sont prévisibles chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'une intervention chirurgicale et dans les heures qui suivent l'intervention. **Le temps de céphaline activé (TCA) ne doit donc pas être utilisé pour maintenir une anticoagulation adéquate avec l'héparine. Chez les patients sous circulation extracorporelle (CEC) traités par l'aprotinine, l'une des trois méthodes suivantes est recommandée pour maintenir une anticoagulation adéquate :**

**Temps de coagulation activé (ACT), posologie fixe d'héparine ou titration de l'héparine (voir ci-dessous). Si le temps de coagulation activé (ACT) est utilisé pour maintenir une anticoagulation adéquate, un ACT-célite minimal de 750 secondes ou un ACT-kaolin minimal de 480 secondes est recommandé en présence d'aprotinine, indépendamment des effets de l'hémodilution et de l'hypothermie .**

### *Note complémentaire sur l'utilisation sous circulation extracorporelle*

Chez les patients sous circulation extracorporelle (CEC) traités par l'aprotinine, l'une des méthodes suivantes est recommandée pour maintenir une anticoagulation adéquate :

- Temps de coagulation activé (ACT)

L'ACT n'est pas un test de coagulation standardisé et les différentes formulations du test sont affectées différemment en présence d'aprotinine. Le test est en outre influencé par la variabilité de la dilution et de la température au cours de la circulation extracorporelle (CEC). Il a été observé que l'ACT à base de kaolin n'était pas augmenté dans les mêmes proportions par l'aprotinine que l'ACT à base de terre de diatomées (célite). Indépendamment des protocoles utilisés, de l'effet de l'hémodilution et de l'hypothermie, un ACT-célite minimal de 750 secondes ou un ACT-kaolin minimal de 480 secondes est recommandé en présence d'aprotinine. Consulter le fabricant du test ACT pour son interprétation en présence d'aprotinine.

- Posologie fixe d'héparine

La dose de charge standard d'héparine administrée au patient avant la canulation du cœur et le complément d'héparine ajouté au volume d'amorçage du circuit de CEC doivent atteindre un total d'au moins 350 UI/kg. Tout complément d'héparine doit être administré à dose fixe en fonction du poids du patient et de la durée de la CEC.

- Dosage de l'héparinémie

Une méthode de titration par la protamine, méthode non influencée par l'aprotinine, peut être utilisée pour le dosage de l'héparinémie. Pour déterminer la dose de charge d'héparine, un test de dose-réponse utilisant cette titration par la protamine doit être réalisée avant l'administration d'aprotinine. Un complément d'héparine doit être administré en fonction de l'héparinémie obtenue par la titration par la protamine. Au cours de la CEC, l'héparinémie ne doit pas chuter en dessous de 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) ou en dessous du niveau indiqué par le test de dose-réponse d'héparine réalisé avant l'administration d'aprotinine.

Chez les patients traités par l'aprotinine, la neutralisation de l'héparine par la protamine après l'arrêt de la CEC doit être soit basée sur un rapport fixe à la quantité d'héparine administrée, soit contrôlée par une méthode de titration par la protamine.

Important : l'aprotinine n'est pas un agent épargneur d'héparine.

### Conservation du greffon

Le sang prélevé dans la voie centrale de perfusion de l'aprotinine ne doit pas être utilisé pour la conservation du greffon.

### Réexposition à l'aprotinine

Toute administration d'aprotinine, en particulier chez les patients ayant déjà reçu de l'aprotinine (incluant les colles de fibrine contenant de l'aprotinine), nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque en raison de la possible survenue d'une réaction allergique (voir rubriques 4.3 et 4.8). Bien que la majorité des cas de réaction anaphylactique survienne lors d'une seconde exposition dans les 12 mois suivant la première, il existe des notifications isolées de réactions de ce type survenues lors d'une réexposition plus de 12 mois après la première administration.

Un traitement d'urgence standard des réactions allergiques/anaphylactiques doit être rapidement accessible lors d'un traitement par l'aprotinine.

### Évaluation du risque de réaction allergique

Tous les patients traités par l'aprotinine doivent tout d'abord recevoir une dose test afin d'évaluer le risque de réaction allergique (voir rubrique 4.2). La dose test d'aprotinine ne doit être administrée que si les locaux et le matériel nécessaires à la prise en charge des réactions anaphylactiques aiguës sont disponibles sur place.

### Insuffisance rénale

Les résultats d'études observationnelles récentes indiquent que l'aprotinine pourrait déclencher une dysfonction rénale, en particulier chez des patients ayant une dysfonction rénale préexistante. Une analyse de l'ensemble des résultats des études contrôlées contre placebo réalisées chez des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien (PAC) a montré des augmentations de la créatininémie de plus de 0,5 mg/dl par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par l'aprotinine (voir

rubrique 5.1). Il est donc recommandé d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque avant d'administrer l'aprotinine à des patients ayant une altération préexistante de la fonction rénale ou à des patients présentant des facteurs de risque (comme un traitement concomitant par les aminoglycosides).

Une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité par rapport à des témoins historiques appariés pour l'âge a été rapportée chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant les opérations de l'aorte thoracique. Une héparinisation appropriée doit être effectuée (voir également ci-dessus).

#### *Mortalité*

Les informations sur la mortalité au cours des essais cliniques randomisés sont précisées à la rubrique 5.1.

Une association entre l'administration d'aprotinine et une augmentation de la mortalité a été rapportée dans certaines études observationnelles non randomisées (par exemple, Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), tandis que d'autres études non randomisées n'ont pas confirmé une telle association (par exemple Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). Dans ces études, l'aprotinine a généralement été administrée à des patients ayant davantage de facteurs de risque d'augmentation de la mortalité avant l'intervention chirurgicale que les patients des autres groupes de traitement.

La plupart des études n'ont pas pris correctement en compte ces différences de facteurs de risque à l'inclusion et l'influence de ces facteurs de risque sur les résultats n'est pas connue. L'interprétation de ces études observationnelles est donc limitée et une association entre l'administration d'aprotinine et l'augmentation de la mortalité ne peut être ni établie ni réfutée. L'aprotinine ne doit donc être administrée que dans l'indication autorisée du pontage aorto-coronarien isolé, après avoir évalué attentivement le rapport bénéfice/risque.

Une publication de Fergusson et coll. 2008 a analysé les données d'un essai contrôlé randomisé « Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial » (BART), et rapporté un taux de mortalité plus élevé chez les patients traités par l'aprotinine que chez les patients traités par l'acide tranexamique ou l'acide aminocaproïque. Cependant, en raison de plusieurs insuffisances méthodologiques, aucune conclusion ferme concernant les risques cardiovasculaires ne peut être tirée des résultats de l'essai BART.

#### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

L'aprotinine présente un effet inhibiteur dose-dépendant sur l'action des agents thrombolytiques comme la streptokinase, l'urokinase et l'altéplase (r-tPA).

L'aprotinine pourrait déclencher une dysfonction rénale, en particulier chez des patients ayant une dysfonction rénale préexistante. Les aminoglycosides sont un facteur de risque de dysfonction rénale.

#### **4.6 Fécondité, grossesse et allaitement**

##### Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Aucun effet tératogène ou embryotoxique de l'aprotinine n'a été observé lors des études chez l'animal.

L'aprotinine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice possible justifie le risque potentiel. En cas d'effets indésirables sévères (comme une réaction anaphylactique, un arrêt cardiaque, etc.), avec les mesures thérapeutiques qui s'ensuivent, les conséquences pour le fœtus doivent être prises en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

##### Allaitement

On ne sait pas si l'aprotinine est excrétée dans le lait maternel. Cependant, l'aprotinine n'étant pas biodisponible après administration orale, le médicament éventuellement présent dans le lait ne devrait pas produire d'effet systémique chez l'enfant allaité.

### Fécondité

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée concernant la fécondité chez l'homme ou la femme.

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Sans objet.

### **4.8 Effets indésirables**

#### *Résumé du profil de sécurité*

La sécurité de l'aprotinine a été évaluée dans plus de 45 études de phase II et de phase III portant sur plus de 3 800 patients exposés à l'aprotinine. Au total, environ 11 % des patients traités par l'aprotinine ont présenté des effets indésirables. L'effet indésirable le plus grave a été l'infarctus du myocarde. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

#### *Tableau récapitulatif des effets indésirables*

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés dans l'ensemble des essais cliniques de l'aprotinine contrôlés contre placebo, classés selon les catégories de fréquence CIOMS III (aprotinine n = 3 817 et placebo n = 2 682 ; mise à jour : avril 2005) :

Les fréquences sont définies selon la convention suivante :

Fréquent :  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Peu fréquent :  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$

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

Très rare :  $< 1/10\ 000$

Fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles

Classes de systèmes d'organes standard MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare
Affections du système immunitaire			Réaction allergique Réaction anaphylactique / anaphylactoïde	<b>Choc anaphylactique (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique				<b>Coagulation intravasculaire disséminée Coagulopathie</b>
Affections cardiaques		Ischémie myocardique Occlusion/thrombose coronaire Infarctus du myocarde Épanchement péricardique		
Affections vasculaires		Thrombose	Thrombose artérielle (et ses manifestations organiques spécifiques pouvant se produire dans des organes vitaux tels que les reins, les poumons ou le cerveau)	<b>Embolie pulmonaire</b>
Affections du rein et des voies urinaires		Oligurie, insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire rénale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Réactions au site d'injection et de perfusion (Thrombo-)phlébite au site de perfusion

- Les effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance (post-marketing) sont indiqués **en gras et en italique**.

#### *Description d'effets indésirables particuliers*

**Les réactions allergiques/anaphylactiques** sont rares chez les patients n'ayant pas été précédemment exposés à l'aprotinine. L'incidence des réactions allergiques/anaphylactiques peut atteindre le seuil de 5 % chez les patients ayant déjà reçu de l'aprotinine. Une étude rétrospective a montré que l'incidence des réactions allergiques/anaphylactiques à la suite d'une réexposition augmentait quand celle-ci avait lieu au cours des 6 mois suivant la précédente administration (5 % en cas de réexposition dans les 6 mois et 0,9 % après plus de 6 mois). Cette étude suggère que l'incidence des réactions anaphylactiques sévères à l'aprotinine peut être encore accrue si les patients sont réexposés au traitement plus de 2 fois pendant la période des 6 mois. Même dans le cas où une seconde administration d'aprotinine a été bien tolérée, sans symptômes, une administration ultérieure peut provoquer des réactions allergiques sévères ou un choc anaphylactique d'évolution fatale dans de très rares cas.

Les symptômes associés aux réactions allergiques/anaphylactiques incluent :

Système respiratoire : asthme (bronchospasme)

Système cardiovasculaire : hypotension  
Peau et phanères : prurit, éruption cutanée, urticaire  
Système digestif : nausées

En cas de survenue d'une réaction allergique pendant l'injection ou la perfusion, celle-ci doit être interrompue immédiatement. Un traitement d'urgence standard peut être nécessaire, à savoir adrénaline/épinéphrine, remplissage vasculaire et corticostéroïdes.

### **Système cardiovasculaire**

Dans une analyse poolée de toutes les études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des infarctus du myocarde rapportés par les investigateurs a été de 5,8 % dans le groupe traité par l'aprotinine contre 4,8 % dans le groupe sous placebo, avec une différence de 0,98 % entre les 2 groupes (aprotinine n = 3 817, placebo n = 2 682 ; statut : avril 2005).

Une tendance à l'augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde en association avec l'aprotinine a été observée dans certaines études, alors que d'autres études ont montré une incidence plus faible par rapport au groupe sous placebo.

### **Mortalité**

Concernant le risque de mortalité associé à l'utilisation de l'aprotinine, voir rubrique 4.4.

## **4.9 Surdosage**

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, inhibiteurs de protéinases, code ATC : B02AB01

L'aprotinine est un inhibiteur de protéases à large spectre doté de propriétés anti-fibrinolytiques. En formant des complexes stœchiométriques réversibles enzyme-inhibiteur, l'aprotinine agit comme inhibiteur de la trypsine humaine, de la plasmine, de la kallikréine plasmatique et de la kallikréine tissulaire, inhibant ainsi la fibrinolyse.

Elle inhibe également l'activation de la phase contact de la coagulation qui à la fois initie la coagulation et favorise la fibrinolyse.

Les données provenant de l'ensemble des études contrôlées contre placebo réalisées chez des patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC) ont montré que l'incidence de l'augmentation de la créatininémie de plus de 0,5 mg/dl par rapport aux valeurs initiales a été statistiquement plus élevée dans le groupe exposé à la dose maximale d'aprotinine, soit de 9 % (185/2 047) comparativement à une incidence de 6,6 % (129/1 957) dans le groupe sous placebo, avec un *odds ratio* de 1,41 (1,12-1,79). Dans la majorité des cas, la dysfonction rénale postopératoire n'était pas sévère et était réversible. L'incidence des augmentations de la créatininémie de plus de 2,0 mg/dl par rapport aux valeurs initiales était comparable (1,1 % contre 0,8 %) dans le groupe exposé à la dose maximale d'aprotinine et dans le groupe sous placebo, avec un *odds ratio* de 1,16 (0,73-1,85) (voir rubrique 4.4).

La mortalité hospitalière, dans les essais cliniques randomisés, est résumée dans le tableau ci-dessous :

**Mortalité hospitalière dans les essais cliniques randomisés (population : tous les patients subissant un PAC évaluables pour la tolérance)**

Population	Aprotinine à la dose maximale		Placebo		Odds ratio (IC à 95 %)
	n/N	%	n/N	%	
Tous les PAC	65/2 249	2,9	55/2 164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Premiers PAC	36/1 819	2,0	39/1 785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Reprise de PAC	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intraveineuse, il est observé une distribution rapide de l'aprotinine dans l'espace extracellulaire total, conduisant à une diminution initiale de la concentration plasmatique d'aprotinine avec une demi-vie de 0,3 à 0,7 h. Ultérieurement (c'est-à-dire au-delà de 5 heures après la dose), il y a une phase d'élimination terminale avec une demi-vie d'environ 5 à 10 heures.

Le placenta n'est probablement pas complètement imperméable à l'aprotinine, mais le transfert par perméabilité semble être très lent.

### *Métabolisme, élimination et excrétion*

L'aprotinine est métabolisée au niveau du rein en peptides plus courts ou en acides aminés par activité lysosomale. Chez l'être humain, l'excrétion urinaire de l'aprotinine sous forme active représente moins de 5 % de la dose administrée. Après administration par injection chez le volontaire sain d'aprotinine marquée à l'iode 131, l'excrétion urinaire observée en 48 heures est de 25 à 40 % sous forme de métabolites. Ces métabolites ne possèdent pas d'activité inhibitrice enzymatique.

Il n'y a pas d'étude pharmacocinétique disponible chez le sujet insuffisant rénal au stade terminal. Les études réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne montrent pas de modifications cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques ni d'effets secondaires évidents. Il n'y a donc pas de nécessité d'adaptation posologique.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

### *Toxicité aiguë*

Chez le rat, le cobaye, le lapin et le chien, l'injection rapide de fortes doses (> 150 000 UIK/kg) a entraîné une réduction de la pression artérielle d'ampleur variable, qui a rapidement cessé.

### *Toxicité sur la reproduction*

Chez le rat, une administration intraveineuse quotidienne d'aprotinine à des doses allant jusqu'à 80 000 UIK/kg n'a entraîné aucune toxicité chez les femelles gestantes, aucune embryotoxicité ni aucune fœtotoxicité. L'administration de doses allant jusqu'à 100 000 UIK/kg/jour n'a pas influencé la croissance ni le développement des petits et l'administration de doses de 200 000 UIK/kg/jour n'a pas été tératogène. Chez le lapin, l'administration intraveineuse de doses quotidiennes de 100 000 UIK/kg n'a présenté aucune toxicité chez les femelles gestantes, ni aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène.

### *Potentiel mutagène*

L'aprotinine a donné une réponse négative avec le test d'AMES (sur les souches *Salmonella*/microsome) et avec le test d'altération primaire de l'ADN (*B. subtilis*).

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

[A compléter au niveau national]

### **6.2 Incompatibilités**

[A compléter au niveau national]

### **6.3 Durée de conservation**

[A compléter au niveau national]

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

[A compléter au niveau national]

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

[A compléter au niveau national]

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[Voir l'Annexe I - A compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél}>

<{fax}>

<{e-mail}>

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

[A compléter au niveau national]

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[A compléter au niveau national]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[A compléter au niveau national]

**NOTICE**

## Notice : information du patient

« Médicament contenant de l'aprotinine »  
[Voir annexe I - À compléter au niveau national]

**Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez le médecin/chirurgien qui vous administre le médicament contenant de l'aprotinine.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que le médicament contenant de l'aprotinine et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir le médicament contenant de l'aprotinine
3. Comment utiliser le médicament contenant de l'aprotinine
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver le médicament contenant de l'aprotinine
6. Contenu de l'emballage et autre informations

### 1. Qu'est-ce que le médicament contenant de l'aprotinine et dans quel cas est-il utilisé

Le médicament contenant de l'aprotinine appartient à une classe de médicaments appelés anti-fibrinolytiques, qui sont utilisés pour empêcher les saignements (perte de sang).

Le médicament contenant de l'aprotinine peut aider à réduire l'ampleur des saignements pendant et après les opérations du cœur. Il est également utilisé pour limiter le recours aux transfusions sanguines pendant et après les opérations du cœur. Votre médecin/chirurgien a estimé qu'un traitement par un médicament contenant de l'aprotinine pourrait vous être bénéfique car vous présentez un risque élevé de saignement majeur dans la mesure où vous devez subir un pontage cardiaque sous circulation extracorporelle (avec une machine cœur-poumon).

Votre médecin vous administrera l'aprotinine après avoir évalué attentivement les bénéfices et les risques, et après avoir pris en compte les autres traitements disponibles.

### 2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir le médicament contenant de l'aprotinine

#### **Vous ne devez jamais recevoir de médicament contenant de l'aprotinine**

- si vous êtes **allergique au médicament contenant de l'aprotinine** ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si un **test de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine positif** a été obtenu, le risque de réaction allergique au médicament contenant de l'aprotinine étant alors accru ;
- s'il n'est pas possible d'effectuer un test de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine avant le traitement et que vous avez reçu ou pensez avoir reçu un médicament contenant de l'aprotinine au cours des 12 derniers mois.

#### **Avertissements et précautions**

**Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir le médicament contenant de l'aprotinine.**

**Prévenez votre médecin si vous êtes dans l'une des situations suivantes**, afin de l'aider à déterminer si l'utilisation du médicament contenant de l'aprotinine chez vous est appropriée :

- **Vos reins ne fonctionnent pas correctement.** En cas de problèmes rénaux, le médicament contenant de l'aprotinine ne doit être utilisé que si votre médecin/chirurgien estime que son utilisation sera bénéfique.

- **Vous avez reçu ou pensez avoir reçu de l'aprotinine ou des colles de fibrine contenant de l'aprotinine au cours des 12 derniers mois.**

Si vous êtes dans l'une de ces situations, votre médecin décidera s'il est ou non approprié d'utiliser le médicament contenant de l'aprotinine chez vous.

Le médicament contenant de l'aprotinine ne vous sera administré que si votre médecin a pu effectuer des **analyses de sang préalables** afin de vérifier que le traitement est approprié chez vous (p. ex., un test adéquat de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine) ; dans le cas contraire, d'autres médicaments pourraient être plus adaptés à votre cas.

**L'apparition d'une réaction allergique éventuelle sera surveillée attentivement** et votre médecin/chirurgien traitera tout symptôme que vous pourriez présenter. Un traitement d'urgence standard des réactions allergiques sévères sera tenu rapidement accessible pendant le traitement par le médicament contenant de l'aprotinine.

### **Enfants et adolescents**

La tolérance et l'efficacité du médicament contenant de l'aprotinine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### **Autres médicaments et médicament contenant de l'aprotinine**

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Vous devez, en particulier, prévenir votre médecin si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour dissoudre les caillots sanguins, comme la streptokinase, l'urokinase, l'altéplase (r-tPA) ;
- des antibiotiques de la famille des aminoglycosides (utilisés pour traiter les infections).

En plus du médicament contenant de l'aprotinine, il est recommandé que votre médecin/chirurgien vous administre de l'héparine (médicament utilisé pour empêcher la formation de caillots sanguins) avant et pendant l'opération. Votre médecin évaluera la dose d'héparine nécessaire en fonction des résultats de vos analyses de sang.

### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de recevoir ce médicament. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, le médicament contenant de l'aprotinine ne doit être utilisé que si votre médecin/chirurgien estime que son utilisation sera bénéfique. Votre médecin discutera avec vous des risques et bénéfices liés à l'utilisation de ce médicament.

## **3. Comment utiliser le médicament contenant de l'aprotinine**

Chez l'adulte, la dose recommandée est la suivante :

Vous recevrez une petite quantité de médicament contenant de l'aprotinine (1 ml) avant le début de l'opération, afin de vérifier que vous n'êtes pas allergique au médicament contenant de l'aprotinine. Des médicaments utilisés pour prévenir les symptômes allergiques (antagoniste H<sub>1</sub> et antagoniste H<sub>2</sub>) peuvent vous être administrés 15 minutes avant l'injection de la dose test de médicament contenant de l'aprotinine.

Si vous ne présentez aucun signe d'allergie, vous recevrez ensuite 100–200 ml de médicament contenant de l'aprotinine sur 20 à 30 minutes, puis 25 – 50 ml par heure (5 – 10 ml/min maximum) jusqu'à la fin de l'opération.

En règle générale, vous ne recevrez pas plus de 700 ml de médicament contenant de l'aprotinine en une fois.

Aucun ajustement particulier de la posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées ou les patients dont la fonction rénale est altérée.

Le médicament contenant de l'aprotinine vous sera habituellement administré en position couchée, en injection lente ou en perfusion (goutte à goutte) à l'aide d'un cathéter introduit dans une grosse veine de votre corps.

**Si vous avez reçu plus de médicament contenant de l'aprotinine que la dose recommandée**

Il n'existe aucune substance spécifique permettant de contrer les effets du médicament contenant de l'aprotinine.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si les réactions allergiques sont rares chez les patients recevant le médicament contenant de l'aprotinine pour la première fois, le risque de telles réactions peut être accru chez les patients traités à plusieurs reprises par le médicament contenant de l'aprotinine. Les symptômes d'une réaction allergique incluent :

- **des difficultés à respirer ;**
- **une diminution de la pression artérielle ;**
- **des démangeaisons, une éruption cutanée et de l'urticaire ;**
- **des nausées.**

Si l'un de ces symptômes apparaît pendant l'administration du médicament contenant de l'aprotinine, votre médecin/chirurgien arrêtera le traitement.

Les autres effets indésirables possibles sont :

**Peu fréquents** : pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 100

- douleur dans la poitrine (*ischémie myocardique, occlusion/thrombose coronaire*), crise cardiaque (*infarctus du myocarde*)
- fuite de liquide cardiaque dans la cavité environnante (*épanchement péricardique*)
- caillot sanguin (*thrombose*)
- affection rénale (*insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire rénale*)
- quantité d'urine inférieure à la normale

**Rares** : pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 1 000

- formation de caillots sanguins dans les vaisseaux sanguins (*artères*)
- réaction allergique sévère (*réaction anaphylactique/anaphylactoïde*)

**Très rares** : pouvant toucher jusqu'à 1 patient sur 10 000

- gonflement de la peau au niveau ou autour du site d'injection (*réactions au site d'injection et de perfusion, (thrombo-) phlébite au site de perfusion*)
- formation de caillots sanguins dans les poumons (*embolie pulmonaire*)
- trouble sévère de la coagulation entraînant des lésions des tissus et des saignements (*coagulation intravasculaire disséminée*)
- incapacité du sang à coaguler normalement (*coagulopathie*)
- choc allergique sévère (*choc anaphylactique*), pouvant être fatal

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

#### 5. Comment conserver le médicament contenant de l'aprotinine

[A compléter au niveau national]

## **6. Contenu de l'emballage et autre informations**

### **Ce que contient le médicament contenant de l'aprotinine**

[À compléter au niveau national]

### **Qu'est-ce que le médicament contenant de l'aprotinine et contenu de l'emballage extérieur**

[A compléter au niveau national]

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

[Voir annexe I - À compléter au niveau national]

{Nom et adresse}

<{tél.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est <{MM/AAAA}> <{mois AAAA}>.**

[À compléter au niveau national]