

Bijlage III

Voorgestelde tekst voor de Samenvatting van de Productkenmerken en bijsluiter

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN
EN BIJSLUITER**

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

<Aprotininebevattende geneesmiddelen>
[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

[Nationaal te implementeren]

3. FARMACEUTISCHE VORM

[Nationaal te implementeren]

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aprotinine is geïndiceerd voor profylactisch gebruik ter reductie van bloedverlies en transfusiebehoefte bij volwassen patiënten met een verhoogd risico op ernstig bloedverlies tijdens het ondergaan van een geïsoleerde cardiopulmonaire bypassoperatie (d.w.z. een coronaire bypassoperatie die niet wordt gecombineerd met een andere cardiovasculaire operatie).

Aprotinine dient alleen te worden gebruikt na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's, en de overweging dat alternatieve behandelingen beschikbaar zijn (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Vóór de toediening van aprotinine kan worden overwogen een geschikte aprotininespecifieke test op IgG-antilichamen uit te voeren (zie ook rubriek 4.3).

Volwassenen:

Vanwege de kans op allergische/anafylactische reacties, moet bij iedere patiënt minstens 10 minuten voordat het restant van de dosis wordt gegeven een testdosis van 10.000 KIE (1 ml) worden toegediend. Bij het uitblijven van complicaties na toediening van de testdosis van 1 ml, kan de therapeutische dosis worden gegeven. Vijftien minuten vóór de toediening van de testdosis aprotinine kunnen een H₁-antagonist en een H₂-antagonist worden toegediend. In ieder geval dienen de gebruikelijke middelen voor acute behandeling van anafylactische en allergische reacties direct beschikbaar te zijn (zie ook rubriek 4.4).

Een oplaaddosis van 1-2 miljoen KIE wordt toegediend als een langzame intraveneuze infusie over een tijdsverloop van 20-30 minuten na de inleiding van de anesthesie en voorafgaand aan de sternotomie. Verder moet 1-2 miljoen KIE worden toegevoegd aan de pompvullingsvloeistof van de hart-longmachine. Om fysieke incompatibiliteit van aprotinine en heparine te vermijden bij het toevoegen aan de vullingsvloeistof van de pomp dient elk middel toegevoegd te worden tijdens de recirculatie van de pompvullingsvloeistof zodat deze voldoende verdund is vóór het toevoegen van de andere component.

Na de oplaaddosis wordt een continu infuus van 250.000-500.000 KIE per uur toegediend tot het eind van de operatie.

In het algemeen dient de totale hoeveelheid aprotinine die tijdens een operatie wordt toegediend, niet groter te zijn dan 7 miljoen KIE.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen onder 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Nierfunctiestoornis

De beschikbare klinische ervaring wijst er op dat de dosis bij patiënten met verminderde nierfunctie niet hoeft te worden aangepast.

Leverfunctiestoornis

Er zijn geen gegevens beschikbaar over aanbevelingen voor dosering bij patiënten met een leverfunctiestoornis.

Ouderen

Gerapporteerde klinische ervaring heeft geen verschil in respons bij ouderen aan het licht gebracht.

Wijze van toediening

Alle intraveneuze doses aprotinine dienen te worden gegeven via een centrale veneuze lijn. Dien geen andere medicatie toe via hetzelfde lumen. Bij gebruik van een centrale katheter met meerdere lumina is het niet nodig een afzonderlijke katheter te gebruiken.

Aprotinine dient uitsluitend te worden toegediend aan patiënten in rugligging en moet langzaam gegeven worden (maximaal 5-10 ml/min) als intraveneuze injectie of als een korte infusie.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten die positief reageren op een aprotininespecifieke test op IgG-antilichamen lopen een groter risico op een anafylactische reactie bij behandeling met aprotinine. Daarom is de toediening van aprotinine bij deze patiënten gecontra-indiceerd.

Als een aprotininespecifieke test op IgG-antilichamen vóór de behandeling niet mogelijk is, is de toediening van aprotinine gecontra-indiceerd bij patiënten die vermoedelijk eerder gedurende de voorafgaande 12 maanden zijn blootgesteld, inclusief via fibrinelijsproducten.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aprotinine dient niet te worden gebruikt wanneer een cardiopulmonaire bypassoperatie wordt gecombineerd met een andere cardiovasculaire operatie omdat de benefit-riskratio van aprotinine bij andere cardiovasculaire procedures niet is vastgesteld.

Laboratoriummonitoring van anticoagulatie tijdens extracorporale circulatie

Aprotinine is geen heparine-sparend middel en het is belangrijk om adequate anticoagulatie met heparine te handhaven tijdens de therapie met aprotinine. Verhogingen van de partial thromboplastin time (PTT) en celite Activated Clotting Time (celite-ACT) zijn te verwachten bij patiënten die behandeld worden met aprotinine tijdens en in de eerste uren na chirurgie.

Daarom mag de partial thromboplastin time (PTT) niet worden gebruikt om adequate anticoagulatie met heparine te handhaven. Bij patiënten die extracorporale circulatie ondergaan met aprotininetherapie wordt één van de volgende drie methoden aanbevolen om adequate anticoagulatie te handhaven:

Activated Clotting Time (ACT), Fixed Heparin Dosing of Heparin Titration (zie verder). Als Activated Clotting Time wordt gebruikt om adequate anticoagulatie te handhaven wordt bij aanwezigheid van aprotinine een minimale celite-ACT van 750 seconden of een kaoline-ACT van 480 seconden aanbevolen, onafhankelijk van de effecten van hemodilutie en hypothermie.

Aanvullende informatie over het gebruik bij extracorporale circulatie

Bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan met aprotininetherapie wordt één van de volgende methoden aanbevolen om adequate anti-coagulatie te handhaven:

- **Activated Clotting Time (ACT)**

Een ACT is geen gestandaardiseerde coagulantietest, en verschillende preparaten van de assay worden op verschillende wijze beïnvloed door de aanwezigheid van aprotinine. De test wordt daarnaast ook beïnvloed door variabele dilutie-effecten en de temperatuur die wordt ondervonden tijdens de cardiopulmonaire bypassoperatie. Er is waargenomen dat kaoline-gebaseerde ACT's minder verhoogd worden door aprotinine dan diatomatomeeën-aarde-gebaseerde (celite-)ACT's. Hoewel de protocollen variëren wordt bij aanwezigheid van aprotinine een minimale celite-ACT van 750 seconden of een kaoline-ACT van 480 seconden aanbevolen, onafhankelijk van de effecten van hemodilutie en hypothermie. Vraag bij de fabrikant van de ACT-test na hoe de assay geïnterpreteerd moet worden in aanwezigheid van aprotinine.

- **Fixed Heparin Dosing**

Een standaard oplaaddosis heparine toegediend vóór canulatie van het hart, plus de hoeveelheid heparine toegevoegd aan de vullingsvloeistof van het hart-longmachinecircuit, zou in totaal op zijn minst 350 IE/kg moeten zijn. Additionele heparine moet worden toegediend in een fixed-dose regime, gebaseerd op het gewicht van de patiënt en de duur van de cardiopulmonaire bypassoperatie.

- **Vaststellen van heparinespiegels**

Protaminetitratie, een methode die niet beïnvloed wordt door aprotinine, kan worden gebruikt om de heparinespiegel te bepalen. Voorafgaand aan de toediening van aprotinine moet de heparine dose-response worden bepaald met behulp van protaminetitratie om de oplaaddosis heparine te bepalen. Additionele heparine moet worden toegediend op basis van de heparinespiegel bepaald met protaminetitratie. Tijdens de bypassoperatie mag de heparinespiegel niet lager worden dan 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) of onder het niveau komen dat is bepaald met de heparine-dose-responsetest voorafgaand aan de toediening van aprotinine.

Bij patiënten die behandeld worden met aprotinine moet de neutralisatie van heparine door protamine na het stoppen van de extracorporale circulatie worden gebaseerd op een vaste ratio ten opzichte van de hoeveelheid toegediende heparine of worden gecontroleerd met een protaminetitratiemethode.

Belangrijk: aprotinine is geen heparine-sparend middel.

Het conserveren van grafts

Voor het bewaren van grafts dient geen bloed gebruikt te worden dat is afgenomen van de centrale lijn waardoor aprotinine wordt toegediend.

Hernieuwde blootstelling aan aprotinine

De toediening van aprotinine, in het bijzonder aan patiënten die eerder aprotinine (inclusief aprotininebevattende fibrinelijs) hebben ontvangen, vereist een zorgvuldige risk-benefit afweging omdat een allergische reactie kan optreden (zie rubriek 4.3 en 4.8). Hoewel de meerderheid van de gevallen van anafylaxie optreden na hernieuwd blootstellen binnen de eerste 12 maanden, zijn er ook meldingen van enkelvoudige gevallen van anafylaxie die optraden na hernieuwde blootstelling na meer dan 12 maanden.

De gebruikelijke middelen voor acute behandeling van allergische en anafylactische reacties dienen direct beschikbaar te zijn tijdens behandeling met aprotinine.

Onderzoek van mogelijkheid van allergische reacties

Alle patiënten die worden behandeld met aprotinine dienen eerst een testdosis te krijgen om de mogelijkheid van een allergische reactie te onderzoeken (zie rubriek 4.2). De aprotininetestdosis mag alleen worden toegediend als de faciliteiten en benodigdheden voor het behandelen van acute anafylactische reacties ter plaatse beschikbaar zijn.

Nierfunctiestoornissen

Resultaten van recente observationele studies geven aan dat nierfunctiestoornissen kunnen worden getriggerd door aprotinine, in het bijzonder bij patiënten met een eerder bestaande nierfunctiestoornis. Een analyse van alle gepoolde placebo-gecontroleerde studies bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) ondergingen heeft verhogingen van serumcreatininewaarden van meer dan 0,5 mg/dl boven baseline laten zien bij patiënten met aprotininebehandeling (zie rubriek 5.1). Zorgvuldige afweging van de balans tussen risico's en voordelen wordt daarom geadviseerd vóór toediening van aprotinine aan patiënten met een eerder bestaande verminderde nierfunctie of diegenen met risicofactoren (zoals gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden).

Bij patiënten die operaties aan de thoracale aorta ondergingen waarbij gebruik werd gemaakt van extracorporale circulatie onder diep hypotherme condities leidend tot circulatiestilstand en met aprotinine werden behandeld, is een toename van de incidentie van nierfalen en mortaliteit gerapporteerd ten opzichte van controlepatiënten in dezelfde leeftijdsklasse. Adequate antistolling met heparine moet worden gegarandeerd (zie ook hiervoor).

Mortaliteit

Informatie over mortaliteit uit de gerandomiseerde klinische studies wordt gegeven in rubriek 5.1.

Een associatie tussen het gebruik van aprotinine en verhoogde mortaliteit is gerapporteerd in een aantal niet-gerandomiseerde observationele studies (bv. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008) terwijl een dergelijke associatie niet is gerapporteerd bij andere niet-gerandomiseerde studies (bv. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). Tijdens deze studies werd aprotinine doorgaans toegediend aan patiënten die meer risicofactoren voor verhoogde mortaliteit vóór de operatie hadden dan patiënten in de andere behandelgroepen.

De meeste studies hielden niet voldoende rekening met deze baselineverschillen in risicofactoren en de invloed van deze risicofactoren op de resultaten is niet bekend. Derhalve is de interpretatie van deze observationele studies beperkt en kan een verband tussen het gebruik van aprotinine en verhoogde mortaliteit niet worden vastgesteld of weerlegd. Daarom mag aprotinine alleen worden toegepast zoals geregistreerd tijdens geïsoleerde coronaire bypassoperaties na zorgvuldige afweging van de mogelijke risico's en voordelen.

In een publicatie van Fergusson et al (2008) werden data geanalyseerd van een gerandomiseerde, gecontroleerde studie, Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART), en werd een hogere mortaliteit gerapporteerd bij patiënten die behandeld waren met aprotinine in vergelijking met patiënten die behandeld waren met tranexaminezuur of met aminocapronzuur. Echter, wegens verschillende methodologische tekortkomingen kan geen duidelijke conclusie over de cardiovasculaire risico's worden getrokken op basis van de BART-studieresultaten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Aprotinine heeft een dosis-afhankelijk remmend effect op de werking van trombolytica, bv. streptokinase, urokinase, alteplase (r-tPA).

Nierfunctiestoornissen kunnen worden getriggerd door aprotinine, vooral bij patiënten met een voorheen bestaande nierfunctiestoornis. Aminoglycosiden vormen een risicofactor voor nierfunctiestoornissen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen adequate en goed gecontroleerde studies uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft geen bewijs opgeleverd wat betreft teratogene of andere embryotoxische effecten van aprotinine.

Aprotinine dient tijdens de gehele zwangerschap alleen gebruikt te worden als het potentiële voordeel het potentiële risico rechtvaardigt. In geval van ernstige bijwerkingen (zoals een anafylactische reactie, hartstilstand, etc.) en de daarop volgende therapeutische maatregelen moet bij een risk-benefit evaluatie rekening worden gehouden met schade aan de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of aprotinine in de moedermelk wordt uitgescheiden. Aangezien aprotinine niet biologisch beschikbaar is na orale toediening, is het echter niet te verwachten dat eventueel aanwezige aprotinine in de melk een systemisch effect op het borstgevoede kind heeft.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen adequate en goed-gecontroleerde studies betreffende fertiliteit bij mannen of vrouwen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet van toepassing.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheid van aprotinine is in meer dan vijfenveertig fase II en fase III-studies geëvalueerd, waarin meer dan 3800 aan aprotinine blootgestelde patiënten geïncubeerd zijn. In totaal ondervond ongeveer 11% van de met aprotinine behandelde patiënten bijwerkingen. De meest ernstige bijwerking was myocardinfarct. De bijwerkingen dienen te worden geïnterpreteerd binnen de setting van de chirurgie.

Tabulaire samenvatting van de bijwerkingen

Bijwerkingen gebaseerd op alle placebo-gecontroleerde klinische studies met aprotinine (aprotinine n=3817 en placebo n=2682; status april 2005), zijn onderstaand weergegeven, ingedeeld op frequentiecategorieën volgens CIOMS III.

De frequenties zijn gedefinieerd als:

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

Soms: $\geq 1/1.000$, $< 1/100$

Zelden: $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$

Zeer zelden: $< 1/10.000$

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

MedDRA Standard System Organ Class	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden
Immuunsysteemaandoeningen			Allergische reactie Anafylactische / pseudo-anafylactische reactie	Anafylactische shock (mogelijk levensbedreigend)
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				Verspreide intravasculaire coagulatie Coagulopathie
Hartaandoeningen		Myocardischemie Coronaire occlusie/ trombose Myocardinfarct Pericardiale effusie		
Bloedvataandoeningen		Trombose	Arteriële trombose (inclusief orgaanspecifieke manifestaties die zich kunnen voordoen in vitale organen zoals nier, long of hersenen)	Longembolie
Nier- en urinewegaandoeningen		Oligurie Acuut nierfalen Niertubulusnecrose		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Injectie- en infusieplaatsreacties Infusieplaats- (trombo-)flebitis

- Bijwerkingen ontleend aan post-marketing rapportages zijn weergegeven in **dikgedrukte, cursieve** tekst.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Allergische / anafylactische reacties zijn zeldzaam bij patiënten die niet eerder blootgesteld waren aan aprotinine. Bij hernieuwde blootstelling kan de incidentie van allergische/anafylactische reacties het 5%-niveau bereiken. Een retrospectief onderzoek heeft aangetoond dat de incidentie van allergische/anafylactische reacties na hernieuwde blootstelling is verhoogd wanneer deze binnen zes maanden na de eerste toediening plaatsvindt (5% bij hernieuwde blootstelling binnen 6 maanden en 0,9% bij hernieuwde blootstelling langer dan 6 maanden na de eerste toediening). Een retrospectief overzicht suggereert dat de incidentie van ernstige anafylactische reacties op aprotinine verder kan toenemen wanneer patiënten binnen zes maanden meer dan tweemaal worden blootgesteld. Zelfs als een tweede blootstelling aan aprotinine zonder symptomen is verdragen, kan een volgende toediening resulteren in ernstige allergische reacties of anafylactische shock, zeer zelden met fatale afloop.

De symptomen van allergische/anafylactische reacties kunnen zijn:

Ademhalingssysteem:	astma (bronchospasme)
Cardiovasculaire systeem:	hypotensie
Huid en onderhuid:	pruritus, huiduitslag, urticaria
Maagdarmsysteem:	misselijkheid

Indien allergische reacties optreden tijdens injectie of infusie, moet de toediening onmiddellijk gestaakt worden. Het kan nodig zijn de gebruikelijke noodbehandeling te geven zoals toediening van adrenaline/epinefrine, substitutie van volume en toediening van corticosteroïden.

Cardiovasculair systeem

In de analyse van alle gepoolde placebo-gecontroleerde klinische studies was de incidentie van door de onderzoeker gerapporteerde myocardinfarcten (MI) bij met aprotinine behandelde patiënten 5,8% vergeleken met 4,8% in de placebogroep, het verschil tussen de groepen was 0,98% (aprotinine n=3817 en placebo n=2682; status april 2005).

In enkele studies werd een trend van toenemende incidentie van myocardinfarct geassocieerd met aprotinine waargenomen, terwijl andere studies een lagere incidentie in vergelijking met placebo lieten zien.

Mortaliteit

Voor het risico van mortaliteit geassocieerd met het gebruik van aprotinine zie rubriek 4.4.

4.9 Overdosering

Een specifiek tegengif is niet bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antihemorragica, proteïnaseremmers, ATC-code: B02AB01

Aprotinine is een breedspectrumproteïnaseremmer met antifibrinolytische eigenschappen. Door reversibele stoichiometrische enzymremmercomplexen te vormen remt aprotinine humaan trypsine, plasmine, plasmakallikreïne en weefselkallikreïne, en aldus de fibrinolyse.

Tevens remt aprotinine de contactfase van de stollingscascade die zowel de stolling initieert als de fibrinolyse bevordert.

De data uit een wereldwijde pool van placebo-gecontroleerde studies bij patiënten die een coronaire bypassoperatie (CABG) ondergingen lieten zien dat de incidentie van verhoogde serumcreatininewaarden van meer dan 0,5 mg/dl boven de spiegels gemeten vóór de behandeling, statistisch hoger was met 9,0% [185/2047] in de groep die de volledige dosis aprotinine had gekregen vergeleken met 6,6% [129/1957] in de placebogroep, met een odds ratio van 1,41 (1,12-1,79). In de meeste gevallen was de postoperatieve nierfunctiestoornis niet ernstig en reversibel. De incidentie van verhoogde serumcreatininewaarden van meer dan 2,0 mg/dl boven baseline was vergelijkbaar (1,1% vs. 0,8%) in de groep die de volledige aprotininedosis had gekregen en de placebogroep, odds ratio 1,16 (0,73-1,85) (zie rubriek 4.4).

De in-hospital mortaliteit in een pool van gerandomiseerde, klinische studies is samengevat in onderstaande tabel:

In-hospital mortaliteit in een pool van gerandomiseerde klinische studies (populatie: all global CABG patients valid for safety)					
Populatie	Volledige dosis aprotinine		Placebo		Odds ratio (95 % CI)
	n / N	%	n / N	%	
Alle CABG	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Primaire CABG	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Herhaalde CABG	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Na intraveneuze injectie treedt er een snelle distributie van aprotinine op in de gehele extracellulaire ruimte, wat leidt tot een initiële afname van de aprotinineconcentratie in plasma met een halfwaardetijd van 0,3-0,7 uur. Op latere tijdstippen, d.w.z. meer dan 5 uur na het geven van de dosis, is er een terminale eliminatiefase met een halfwaardetijd van circa 5-10 uur.

De placenta is waarschijnlijk niet volledig impermeabel voor aprotinine, maar de permeatie blijkt heel traag te verlopen.

Metabolisme, eliminatie en excretie

Het aprotininemolecuul wordt gemetaboliseerd tot kortere peptiden of aminozuren door lysosomale activiteit in de nier. Bij mensen wordt minder dan 5% van de dosis in de vorm van actief aprotinine uitgescheiden via de urine. Na het toedienen van injecties met ¹³¹I-aprotinine aan gezonde vrijwilligers werd 25-40% van de gelabelde stof binnen 48 uur als metabolieten via de urine uitgescheiden. Deze metabolieten hadden geen enzymremmende activiteit.

Er zijn geen farmacokinetische studies beschikbaar bij patiënten met terminaal nierfalen. Studies bij patiënten met nierfunctiestoornissen lieten geen klinisch significante farmacokinetische veranderingen of in het oog springende bijwerkingen zien. Er is geen reden voor speciale dosisaanpassing.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

Hoge (>150.000 KIE/kg), snel geïnjecteerde doses veroorzaakten bij ratten, cavia's, konijnen en honden een verlaging van de bloeddruk, die varieerde in grootte en snel weer afzwakte.

Reproductietoxiciteit

In intraveneuze studies bij ratten veroorzaakten dagelijkse doses tot 80.000 KIE/kg geen maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of foetotoxiciteit. Dagelijkse doses tot 100.000 KIE/kg hadden geen invloed op de groei en ontwikkeling van de jongen, en doses van 200.000 KIE/kg/dag waren niet teratogeen. Bij konijnen veroorzaakten dagelijkse intraveneuze doses van 100.000 KIE/kg geen bewijs voor maternale toxiciteit, embryotoxiciteit of teratogeniciteit.

Mogelijke mutageniteit

In het Salmonella-microsoom en *B. subtilis* DNA-schadesysteem liet aprotinine een negatieve mutagene respons zien.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

[Nationaal te implementeren]

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.3 Houdbaarheid

[Nationaal te implementeren]

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

[Nationaal te implementeren]

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

[Nationaal te implementeren]

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op aanwezigheid van deeltjes en kleurveranderingen. Overgebleven oplossing mag niet worden bewaard voor later gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

[Nationaal te implementeren]

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING / HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

[Nationaal te implementeren]

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

[Nationaal te implementeren]

BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

<Aprotininebevattend geneesmiddel>

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts/chirurg die u <Aprotininebevattend geneesmiddel> geeft.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

<Aprotininebevattend geneesmiddel> behoort tot een groep geneesmiddelen die antifibrinolytica worden genoemd, dit zijn geneesmiddelen die gebruikt worden om bloedverlies te voorkomen.

<Aprotininebevattend geneesmiddel> kan helpen de hoeveelheid bloed die u verliest tijdens en na een hartoperatie, te verminderen. Het wordt ook gebruikt om de behoefte aan een bloedtransfusie tijdens en na een hartoperatie te verminderen. Uw arts/chirurg heeft bepaald dat u voordeel zou kunnen hebben van een behandeling met <Aprotininebevattend geneesmiddel> omdat u een verhoogde kans heeft op het verliezen van veel bloed omdat u een bypassoperatie aan uw hart zult ondergaan waarbij uw bloed buiten uw lichaam door de hart-longmachine geleid zal worden.

Uw arts zal aprotinine toedienen na een zorgvuldige afweging van de voordelen en de risico's, en de beschikbaarheid van alternatieve behandelingen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

<Aprotininebevattend geneesmiddel> mag in de volgende gevallen niet aan u worden toegediend

- U bent **allergisch** voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- Er is een **aprotininespecifieke IgG-antilichaamtest** uitgevoerd, waaruit is gebleken dat de kans op een allergische reactie op <Aprotininebevattend geneesmiddel> verhoogd is
- Er is geen aprotinine-specifieke IgG-antilichaamtest mogelijk vóór de behandeling en u weet of vermoedt dat <Aprotininebevattend geneesmiddel> in de afgelopen 12 maanden aan u is toegediend.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Bespreek het gebruik van <Aprotininebevattend geneesmiddel> met uw arts voordat het aan u wordt toegediend.

Vertel het uw arts als één van onderstaande situaties op u van toepassing is, zodat uw arts kan bepalen of <Aprotininebevattend geneesmiddel> geschikt is voor u:

- **Uw nieren werken niet goed.** Als u nierproblemen heeft mag <Aprotininebevattend geneesmiddel> alleen worden gebruikt als uw arts/chirurg van mening is dat u hier baat bij zult hebben.

- **U heeft in de afgelopen 12 maanden aprotinine of aprotininebevattende fibrineliem gekregen of u vermoedt dat dit gebeurd is.**

Als één van deze situaties op u van toepassing is, zal uw arts besluiten of <Aprotininebevattend geneesmiddel> geschikt is voor u of niet.

<Aprotininebevattend geneesmiddel> zal alleen worden toegediend als uw arts **vooraf bloedonderzoeken** heeft gedaan om te bepalen of u geschikt bent (bijv. een passende aprotinine-specifieke IgG-antilichaamtest), zo niet dan zijn andere geneesmiddelen mogelijk een betere optie voor u.

U zult nauwlettend gecontroleerd worden op eventuele allergische reacties op het geneesmiddel en uw arts/chirurg zal eventuele symptomen daarvan behandelen. De gebruikelijke middelen voor acute behandeling van ernstige allergische reacties dienen direct beschikbaar te zijn tijdens behandeling met <Aprotininebevattend geneesmiddel>.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van <Aprotininebevattend geneesmiddel> bij kinderen onder de 18 jaar zijn niet vastgesteld.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast <Aprotininebevattend geneesmiddel> nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts.

Vertel het uw arts in het bijzonder als u één van de volgende middelen gebruikt:

- middelen die worden gebruikt om bloedstolsels op te lossen, bijv. streptokinase, urokinase of alteplase (r-tPA),
- aminoglycosiden (antibiotica, middelen die worden gebruikt om infecties te behandelen).

Het wordt aanbevolen dat uw arts/chirurg u, naast de behandeling met <Aprotininebevattend geneesmiddel>, ook heparine (een middel dat wordt gebruikt om het ontstaan van bloedstolsels te voorkomen) toedient vóór en tijdens de operatie. Uw arts zal de dosis heparine vaststellen aan de hand van de resultaten van tests van uw bloed.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt. Als u zwanger bent of borstvoeding geeft mag <Aprotininebevattend geneesmiddel> alleen worden toegediend als uw arts/chirurg van mening is dat u hier baat bij zult hebben. Uw arts zal de risico's en voordelen van het gebruik van dit middel met u bespreken.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Voor volwassen patiënten wordt de volgende dosering aanbevolen:

Voordat de operatie begint wordt eerst een kleine hoeveelheid <Aprotininebevattend geneesmiddel> (1 ml) aan u toegediend om te testen of u mogelijk allergisch bent voor het <Aprotininebevattend geneesmiddel>. Middelen die de symptomen van een allergische reactie kunnen voorkomen (H_1 -antagonist en een H_2 -antagonist) kunnen 15 minuten vóór de testdosis <Aprotininebevattend geneesmiddel> worden toegediend.

Als er geen verschijnselen van een allergie zijn, zal u 100-200 ml <Aprotininebevattend geneesmiddel> toegediend krijgen over een tijdsverloop van 20 tot 30 minuten, gevolgd door 25-50 ml per uur (maximaal 5-10 ml per minuut) tot het einde van de operatie.

In het algemeen zult u per keer niet meer dan 700 ml <Aprotininebevattend geneesmiddel> toegediend krijgen.

Er is geen speciale aanbeveling voor de dosering bij oudere patiënten of patiënten met een slechte nierfunctie.

<Aprotininebevattend geneesmiddel> wordt doorgaans aan u toegediend als u ligt, met een langzame injectie of langzaam infuus door een katheter in een van de grotere aderen in uw lichaam.

Als er meer <Aprotininebevattend geneesmiddel> aan u is toegediend dan de aanbevolen dosis

Er is geen specifiek middel om de effecten van <Aprotininebevattend geneesmiddel> tegen te gaan.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Hoewel allergische reacties zelden voorkomen bij patiënten die <Aprotininebevattend geneesmiddel> voor het eerst toegediend krijgen, kunnen patiënten die <Aprotininebevattend geneesmiddel> meer dan één keer toegediend krijgen een verhoogde kans hebben op een allergische reactie. De symptomen van een allergische reactie kunnen zijn:

- **ademhalingsmoeilijkheden**
- **verlaagde bloeddruk**
- **jeuk, uitslag en galbulten**
- **misselijkheid**

Als één van deze symptomen bij u optreedt tijdens de toediening van <Aprotininebevattend geneesmiddel> zal uw arts/chirurg de behandeling met het middel stopzetten.

Andere bijwerkingen zijn:

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 patiënten

- pijn op de borst (*myocardiale ischemie, coronaire occlusie / trombose*), hartaanval (*myocardinfarct*)
- lekkage van hartvloeistof in de omliggende lichaamsholte (*pericardiale effusie*)
- bloedstolsel (*trombose*)
- nieraandoening (*acuut nierfalen, niertubulusnecrose*)
- verminderde uitscheiding van urine

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 patiënten

- bloedstolsel in bloedvaten (*arteriën*)
- ernstige allergische reactie (*anafylactische / anafylactoïde reactie*)

Zeer zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10.000 patiënten

- zwelling op of om de plaats van de injectie (injectie- en infusieplaatsreacties, (*trombo-flebitis* op de infusieplaats)
- bloedstolsel in de longen (*longembolie*)
- ernstige bloedstollingsstoornis die weefselschade en bloeding veroorzaakt (*verspreide intravasculaire coagulatie*)
- onvermogen van het bloed om normaal te stollen (*coagulopathie*)
- ernstige allergische shock (*anafylactische shock*), die mogelijk levensbedreigend is

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

5. Hoe bewaart u dit middel?

[Nationaal te implementeren]

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

[Nationaal te implementeren]

Hoe ziet <Aprotininebevattend geneesmiddel> eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

[Nationaal te implementeren]

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

[Zie Annex I – Nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel.}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in <{MM/JJJJ}> <{maand JJJJ}>.

[Nationaal te implementeren]