

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trasylol, oplossing voor infusie 10.000 KIE/ml

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een flacon Trasylol bevat 10.000 KIE (zgn. kallikreïne-remmende eenheden) aprotinine per ml (1,4 mg/ml) in een steriele isotone natriumchloride-oplossing.

Een flacon van 50 ml bevat circa 70 mg aprotinine, overeenkomend met 500.000 KIE of 277,8 Ph. Eur. Eenheden.

Aprotinine (molecuulgewicht 6.512 D) is een uit runderlong bereid polypeptide met proteïnase-remmende activiteit.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor infusie.
De oplossing is kleurloos en helder.

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), indien beschikbaar.

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 de werkzame stof 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 fibrinelijmproducten.

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.

De partiële tromboplastinetijd (PTT) en geactiveerde partiële tromboplastinetijd (APTT) zijn vergelijkbaar en worden onmeetbaar bij hoge doses heparine. Daarom mogen APTT en PTT niet gebruikt worden om anticoagulatie te monitoren bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan.

Bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan met aprotinetherapie wordt een van de volgende methoden aanbevolen om adequate anticoagulatie te handhaven:

1. Geïndividualiseerd heparine- en protaminemanagement dient overwogen te worden om post-operatieve coagulatieafwijkingen en bloedingscomplicaties bij hartchirurgie met cardiopulmonaire bypass (CPB) te verminderen. Geïndividualiseerd heparinemanagement of titratie is gebaseerd op computergebaseerde heparinedoseringssystemen, anti-Xa-metingen of bloed heparine metingen als toevoeging op de Activated Clotting Time (ACT). Anti-Xa meting en heparinebepalingen in het bloed worden niet beïnvloed door aprotinine en moeten worden uitgevoerd conform de aanwijzingen van de fabrikant van de testen.
2. Indien er geen hulpmiddelen voor geïndividualiseerde heparinedosering beschikbaar zijn, wordt aanbevolen om met regelmatige tussenpozen ACT-testen uit te voeren conform institutionele voorschriften en heparinedoseringen daarop af te stemmen. Het vereiste target-ACT is afhankelijk van het type activator en de gebruikte apparatuur. Verhogingen van kaolien- en celiet-ACT worden verwacht bij patiënten die tijdens en in de uren na de operatie behandeld worden met aprotinine. Bij patiënten die een cardiopulmonaire bypassoperatie ondergaan met aprotinetherapie wordt een minimale celiet-ACT van 750 seconden of een kaolien-ACT van 480 seconden aangeraden om coagulatie te handhaven, onafhankelijk van de effecten van hemodilutie en hypothermie. ACT-testen met een mix van activatoren dienen uitgevoerd te worden conform de aanwijzingen van de fabrikant van de testen.

Protaminemanagement

Omdat de protaminetest niet wordt beïnvloed door aprotinine bij patiënten die behandeld worden met aprotinine moet de neutralisatie van heparine door protamine na het stoppen van de extracorporale circulatie uitgevoerd worden volgens de aanwijzingen van de fabrikant van de test.

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 fibrinelijm) 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 eerdere 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).

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. Zorgvuldige afweging van de balans tussen risico's en voordelen wordt daarom geadviseerd vóór toediening van aprotinine aan patiënten met een reeds bestaande verminderde nierfunctie of diegenen met risicofactoren (zoals gelijktijdige behandeling met aminoglycosiden).

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 uit (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). Er dient speciale aandacht te worden gegeven aan coagulatie bij patiënten die actieve trombolytica krijgen waarvan bekend is dat ze aprotinine-targets zijn.

Nierfunctiestoornissen kunnen worden getriggerd door aprotinine, vooral bij patiënten met een voorheen bestaande nierfunctiestoornis. Geneesmiddelen met een krachtig nefrotoxisch profiel (zoals aminoglycosiden en remmers van het renine-angiotensine-aldosteronsysteem) vormen een risicofactor voor nierfunctiestoornissen. Er dient speciale aandacht aan nierbescherming te worden gegeven wanneer patiënten worden blootgesteld aan zowel aprotinine als andere geneesmiddelen die een nierfunctiestoornis kunnen veroorzaken.

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 veiligheid van aprotinine werd in het Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR) gemonitord gedurende de periode februari 2016 tot en met november 2020. Van de 6.682 patiënten die in het register zijn opgenomen, was het percentage bijwerkingen 1.1%. 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 frequentie categorieën volgens CIOMS III en gebaseerd op het NAPaR.

MedDRA Standard System Organ Class	Vaak (≥1/100, <1/10)	Soms (≥1/1.000, <1/100)	Zelden (≥1/10.000, <1/1.000)	Zeer zelden (<1/10.000)
Immuunsysteemaandoeningen		Allergische reactie Anafylactische / anafylactoïde reactie		<i>Anafylactische shock (mogelijk levensbedreigend)</i>
Bloed- en lymfestelselaandoeningen				<i>Verspreide intravasculaire coagulatie Coagulopatie</i>
Hartaandoeningen		Myocardischemie Coronaire occlusie/ trombose Myocardinfarct Pericardiale effusie		
Bloedvataan-		Trombose Embolische	Arteriële trombose (inclusief	

doeningen		beroerte	orgaanspecifieke manifestaties die zich kunnen voordoen in vitale organen zoals nier, long of hersenen) Longembolie	
Nier- en urinewegaandoeningen		Oligurie Acuut nierletsel Niertubulusnecrose		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen				Injectie- en infusieplaatsreacties Infusieplaats-(trombo-)flebitis
Onderzoeken	Bloed creatinine verhoogd			

- 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 corticosteroiden.

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.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

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 reverseerbare 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)

Het Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), een multicenter, niet-interventionele actieve surveillancestudie uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning, had onder andere tot doel de incidentie van veiligheidsresultaten te meten. Een subgroep van 1.384 patiënten die een geïsoleerde CABG (iCABG) ondergingen, werd behandeld met aprotinine. De sterfte in het ziekenhuis was 1,3% (95%-BI: 0,73%; 1,96%). Incidenties van myocardinfarct en trombo-embolische voorvallen (TEE's)

waren respectievelijk 0,9% (95%-BI: 0,39%; 1,39%) en 2,5% (95%-BI: 1,63%; 3,28%). Nierfunctiestoornissen (postoperatieve stijging van creatininespiegel >0,5 mg/dL) en nierfalen (postoperatieve stijging van serumcreatininespiegel >2,0 mg/dL) werden waargenomen met incidenties van respectievelijk 2,7% (95%-BI: 1,82%; 3,55%) en 0,15% (95%-BI: 0,02%; 0,54%). Binnen 24 uur na de verrichting onderging 1,3% (95%-BI: 0,73%; 1,96%) van de patiënten een re-exploratie vanwege een bloeding. Bij vergelijking met een historische controle uit de literatuur waren de bevindingen van het NAPaR in essentie in overeenstemming met het bekende veiligheidsprofiel van aprotinine bij de goedgekeurde indicatie.

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

Natriumchloride, water voor injecties.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In principe is Trasylol onverenigbaar met andere geneesmiddelen. Toediening van Trasylol in menginfusen moet worden vermeden. Trasylol (10.000 KIE/ml) is wel verenigbaar in een 1:1 verhouding met glucose 20%, hydroxyethylzetmeeloplossing en Ringer-lactaatoplossing gedurende tot 6 uur na het mengen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glazen flacon, kleurloos glas type I, met rubberen (bromobutyl) stop in een kartonnen doosje. Een flacon van 50 ml bevat 500.000 KIE

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

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Tel. 035-5280 400

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

In het register ingeschreven onder RVG 05312.

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 9 oktober 1968

Datum van laatste verlenging: 9 oktober 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.8 en 5.1: 14 februari 2024.