

Zusammensetzung*Wirkstoffe*

Aprotininum (aus Rinderlunge hergestellt).

Hilfsstoffe

Natrii chloridum (enthält 3.54 mg Natrium/ml), Aqua ad iniectionem q.s. ad solutionem.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektions-/Infusionslösung.

1 Durchstechflasche (50 ml) enthält 500'000 KIE (Kallikrein inhibitorische Einheiten) Aprotinin (entspricht 278 Ph. Eur. U. [EPU]).

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Prophylaktische Anwendung zur Verringerung von Blutverlust und Bluttransfusionen bei Patienten mit extrakorporaler Zirkulation im Verlauf einer primären, isolierten aortokoronaren Bypass-Operation (d.h. einer aortokoronaren Bypass-Operation [CABG-Operation] ohne weitere kardiologische Eingriffe) und einem erhöhten Risiko für Blutverlust oder Bluttransfusionen. Aprotinin soll nur nach sorgfältigem Abwägen des Nutzen-Risiko-Verhältnisses und in Erwägung alternativer Behandlungsmöglichkeiten angewandt werden.

Dosierung/Anwendung

Soweit nicht anders verordnet, werden folgende Richtdosen empfohlen:

Testphase

Wegen des Risikos einer Hypersensitivität oder allergischer Reaktionen, sollte immer eine Testdosis von 1 ml (10'000 KIE) mindestens 10 Minuten vor der restlichen Dosis gegeben werden.

Nach der ereignislosen Gabe der Testdosis kann die therapeutische Dosis gegeben werden.

Eine Vorbehandlung mit H₁-Antagonisten und H₂-Antagonisten 15 Minuten vor Verabreichung der Testdosis wird dringend empfohlen.

Die Einleitung von Notfallmassnahmen zur Behandlung allergischer/anaphylaktischer Reaktionen soll sofort möglich sein.

Übliche Dosierung

Bei der Herz- und Gefässchirurgie mit extrakorporalem Kreislauf wird bei Erwachsenen eine Ladungsdosis von 1–2 Millionen KIE (entsprechend 556–1'112 EPU Aprotinin) als langsame intravenöse Injektion oder Infusion während 20–30 Minuten nach Beginn der Anaesthesie und vor der Sternotomie verabreicht.

Weitere 1–2 Millionen KIE (entsprechend 556–1'112 EPU Aprotinin) sollten dem Füllvolumen der Herz-Lungen-Maschine (HLM) beigefügt werden.

Wegen möglicher physikalischer Inkompatibilität zwischen Heparin und Aprotinin soll bei der HLM-Dosis für ausreichende Verdünnung im Priming Volumen der Pumpe gesorgt werden.

Nach der anfänglichen Bolusinfusion wird eine Dauerinfusion von 250'000–500'000 KIE (entsprechend 139–278 EPU Aprotinin) pro Stunde bis zum Ende der Operation verabreicht.

*Spezielle Dosierungsanweisungen**Patienten mit Leberfunktionsstörungen*

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

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Aufgrund der bisherigen klinischen Erfahrung wird angenommen, dass Patienten mit verminderter Nierenfunktion keine spezielle Dosisanpassung benötigen.

Bei Patienten mit höhergradiger Niereninsuffizienz liegen nur geringe Erfahrungen vor. Aprotinin ist daher nur unter besonderer Vorsicht anzuwenden.

Ältere Patienten

Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Trasylol sind bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht untersucht worden.

Art der Anwendung

Die intravenöse Verabreichung von Trasylol soll über einen zentralvenösen Zugang erfolgen, der nicht für die Gabe anderer Arzneimittel genutzt werden darf.

Falls ein Multilumen-Zentralkatheter verwendet wird, ist ein separater Katheter nicht erforderlich.

Trasylol soll ausschliesslich liegenden Patienten langsam (maximal 5–10 ml/min) als intravenöse Injektion oder Kurzinfusion verabreicht werden. Im Allgemeinen sollte die Gesamtmenge von Aprotinin, welche während der Operation gebraucht wird, 7 Millionen KIE nicht überschreiten.

Monitoring der Antikoagulation während der extrakorporalen Zirkulation

Trasylol ist kein Heparin ersparendes Arzneimittel. Deshalb muss während der Trasylol-Gabe eine adäquate Antikoagulation mit Heparin aufrechterhalten werden. Eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Celit-aktivierte Gerinnungszeit (Celit ACT) sind bei mit Aprotinin behandelten Patienten während der Operation und in den Stunden nach der Operation zu erwarten. Deshalb sollte die Messung von PTT nicht zur Monitorierung einer adäquaten Antikoagulation mit Heparin verwendet werden.

Zur Aufrechterhaltung einer adäquaten Antikoagulation wird bei Patienten, die sich einer trasylolgestützten Bypass-Operation zu unterziehen haben, vielmehr eine der nachfolgend beschriebenen Methoden empfohlen:

• *ACT (activated clotting time)*

Bei dem ACT-Test handelt es sich nicht um einen standardisierten Koagulationstest; unterschiedliche Formulierungen der Analyse werden durch vorhandenes Aprotinin unterschiedlich beeinträchtigt. Zudem wird der Test noch um ein Weiteres durch variable Dilutionseffekte und die während des Eingriffs gegebene Temperatur beeinflusst. Es wurde beobachtet, dass auf Kaolin basierte ACTs durch Aprotinin nicht in demselben Masse erhöht werden, wie dies bei auf Celite basierten ACTs der Fall ist. Trotz unterschiedlicher Protokolle wird bei Verabreichung von Aprotinin eine minimale auf Celite basierte ACT von 750 Sekunden oder eine auf Kaolin basierte von 480 Sekunden empfohlen, unabhängig von eventuellen Auswirkungen einer Hämodilution oder Hypothermie. Zur Interpretation der Analyse bei Verabreichung von Trasylol ist der Hersteller des ACT-Tests zu befragen.

• *Vorgegebene Heparindosis*

Die vor der Kanüleneinführung ins Herz verabreichte Standarddosis Heparin sollte - zusammen mit der in das Primärvolumen des kardiopulmonalen Bypass-Kreislaufs eingeführten Heparinmenge insgesamt mindestens 350 IE/kg betragen. Zusätzlich dazu sollte der Patient vorgegebene Dosen - abhängig von seinem Gewicht und der Operationsdauer - verabreicht bekommen.

•*Heparin-Titration/Protamin-Titration*

Diese Methode wird durch die Verabreichung von Aprotinin nicht beeinflusst und kann zur Messung des Heparingehalts herangezogen werden. Die Feststellung der Heparinreaktion durch die Protamin-Titration sollte vor der Verabreichung des Aprotinin erfolgen, um die Heparin-Belastungsdosis ermitteln zu können. Zusätzliches Heparin ist auf der Basis des durch die Protamin-Titration gemessenen Heparin-Gehalts zu verabreichen. Während der Operation darf der Heparingehalt nicht unter 2.7 E/ml (2.0 mg/kg) oder unter jene Menge absinken, die durch den vor der Verabreichung von Aprotinin durchgeführten Belastungstest ermittelt wurde.

Es ist stark abzuraten, Blut aus der zentralen Aprotininzufuhr zu entnehmen.

Nach Beendigung der extrakorporalen Zirkulation sollte bei Trasylol-behandelten Patienten die Neutralisierung von Heparin durch Protamin entweder auf einem fixen Verhältnis basieren, das sich an der insgesamt verabreichten Heparinmenge orientiert, oder durch einen Protamin-Titrationstest kontrolliert werden.

Kontraindikationen

•Überempfindlichkeit gegen Aprotinin;

•Patienten, mit einem positiven Aprotinin-spezifischen IgG Antikörpertest haben bei Behandlung mit Aprotinin ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Daher ist die Gabe von Aprotinin bei diesen Patienten kontraindiziert;

•falls vor der Behandlung kein Aprotinin-spezifische IgG Antikörpertest durchgeführt werden kann, ist die Gabe von Aprotinin bei Patienten mit Verdacht auf eine vorherige Exposition, einschliesslich einer Exposition mit Fibrinklebern während der letzten 12 Monate kontraindiziert. Das Verwenden dieser Arzneimittel sollte ebenfalls in der Krankengeschichte dokumentiert werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

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

Schwangerschaft

Trasylol sollte während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn dies durch eine sorgfältige Nutzen-Risiko-Bewertung gerechtfertigt ist. (Siehe «Schwangerschaft/Stillzeit»).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ergebnisse aktueller Beobachtungsstudien deuten an, dass insbesondere bei Patienten mit bereits vorbestehender Nierenfunktionsstörung durch Aprotinin Nierenfunktionsstörungen ausgelöst werden können. Eine Analyse aller Placebo-kontrollierten Studien bei Patienten mit CABG-Operation fand unter Aprotinin-Therapie Erhöhungen des Serum Kreatininwertes > 0.5 mg/dl in Bezug auf den Ausgangswert (siehe «Eigenschaften/Wirkungen»). Vor Anwendung von Aprotinin ist daher eine sorgfältige Nutzen-Risiko Abwägung bei Patienten mit bereits vorbestehender eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Risikofaktoren (wie z.B. gleichzeitige Behandlung mit Aminoglycosiden) angezeigt.

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

Re-Exposition gegenüber Aprotinin

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

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

Beurteilung des Potentials für allergische Reaktionen

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

Anaphylaktische Reaktionen

Im Zusammenhang mit dem Verabreichen von Trasylol sind anaphylaktische und anaphylaktoide Reaktionen, einschliesslich Fälle mit fatalem Ausgang in Verbindung mit der Testdosis, aufgetreten. Für Patienten, die bereits früher Aprotinin (einschliesslich Aprotinin-haltige Fibrinkleber) erhalten haben, ist das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion erhöht. Das Risiko eines Patienten, eine (möglicherweise fatal verlaufende) Hypersensitivitätsreaktion zu erleiden, kann mittels Verabreichung der Testdosis nicht vollständig vorhergesagt werden. Tödlich verlaufende Hypersensitivitätsreaktionen nach einer ereignislosen Testdosis sind vorgekommen.

Obwohl die meisten Fälle von Anaphylaxie nach Re-Exposition innerhalb der ersten 12 Monate auftreten, gibt es auch Einzelfallmeldungen über Anaphylaxien, die nach einer später als 12 Monate nach Erstbehandlung erfolgten Re-Exposition auftreten. Eine Testdosis von 1 ml (10'000 KIE) Trasylol sollte immer mindestens 10 Minuten vor der therapeutischen Dosis gegeben werden, um das Potential für allergische Reaktionen zu bestimmen (siehe «Dosierung/Anwendung»). Vor Gabe der Testdosis sollten die Patienten intubiert werden und eine schnelle Kanülierung möglich sein. Die Gabe der Testdosis sollte ausschliesslich im Operationssaal erfolgen. Eine Vorbehandlung mit H₁-Antagonisten und H₂-Antagonisten 15 Minuten vor Gabe der Testdosis wird empfohlen.

Patienten mit bekannter Arzneimittelüberempfindlichkeit und Patienten mit allergischer Diathese sollten mit Trasylol nur unter sorgfältiger Beobachtung behandelt werden, da eine pseudoallergische Reaktion eintreten kann.

Auch bei Vorbehandlung mit H₁- und H₂-Antagonisten und ereignisloser Gabe der Testdosis kann die therapeutische Dosis noch zu einer Hypersensitivität und anaphylaktischen Reaktion führen. Falls dies eintritt, muss die Infusion von Aprotinin sofort abgebrochen werden, und die bei Anaphylaxie gebräuchlichen Notfallmassnahmen sind einzuleiten.

Bei einer Verbrauchschoagulopathie im Stadium überschüssiger Fibrin-Depositionen sollte als Alternative zur Inhibitor-Behandlung eine therapeutische Fibrinolyse erwogen werden.

Siehe auch die «Dosierung/Anwendung» betreffend Hinweisen zur Anwendung bei extrakorporaler Zirkulation.

Mortalität

Informationen aus randomisierten klinischen Studien zur Mortalität sind in der Rubrik «Eigenschaften/Wirkungen» dargestellt.

Ein Zusammenhang zwischen der Anwendung von Aprotinin und einer erhöhten Mortalität wurde in einigen nicht-randomisierten Beobachtungsstudien berichtet (z.B. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), während in anderen nicht-randomisierten Studien ein solcher Zusammenhang nicht berichtet wurde (z.B. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). In diesen Studien wurde Aprotinin vorwiegend an Patienten angewendet, die vor der Operation mehr Risikofaktoren für eine erhöhte Sterblichkeit aufwiesen als diejenigen in den anderen Behandlungsgruppen.

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

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

Dieses Arzneimittel enthält 177 mg Natrium pro 50 ml, entsprechend 9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die maximale tägliche Dosis dieses Arzneimittels entspricht 124 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Trasylol gilt als natriumreich. Dies sollte insbesondere bei Patienten mit natriumarmer Diät berücksichtigt werden.

Interaktionen

Die Wirkung von Thrombolytika, z.B. Streptokinase, tPA und Urokinase wird durch Trasylol dosisabhängig gehemmt.

Trasylol kann die Messung der aktivierten Vollblut-Gerinnungszeit (ACT) beeinflussen. Insbesondere in Celit-aktivierten Systemen bewirkt Trasylol eine erhebliche, interindividuell unterschiedliche Verlängerung. Dies ist zu berücksichtigen, wenn die ACT-Bestimmung zur Kontrolle der Antikoagulation während der Heparinisierung bei extrakorporaler Zirkulation verwendet wird.

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

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Tierexperimentelle Untersuchungen ergaben keine Hinweise auf eine teratogene embryo- oder foetotoxische Wirkung des Präparates. Es sind jedoch keine kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen verfügbar.

Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung muss bedacht werden, dass durch Trasylol schwere Nebenwirkungen wie z.B. anaphylaktische Reaktionen oder Herzstillstand auftreten können, die therapeutische Gegenmassnahmen erfordern und möglicherweise zur Schädigung des Fötus führen.

Aus diesen Gründen soll das Präparat während der Schwangerschaft mit Vorsicht angewendet werden.

Stillzeit

Zum Übergang von Trasylol in die Muttermilch liegen keine Untersuchungen vor. Da Aprotinin nach oraler Zufuhr nicht resorbiert wird, würde gegebenenfalls eine aprotininhaltige Muttermilch für den Säugling keine Bedeutung haben.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es wurden keine entsprechenden Studien durchgeführt.

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Aprotinin wurde in mehr als 45 Phase-II- und Phase-III-Studien mit mehr als 3'800 Aprotinin-behandelten Patienten bewertet. Bei insgesamt 11 % der mit Aprotinin behandelten Patienten traten Nebenwirkungen auf. Die schwerwiegendste Nebenwirkung war der Myokardinfarkt. Die Nebenwirkungen sollten im Rahmen des perioperativen Geschehens beurteilt werden.

Herz- und Gefässerkrankungen

In der gepoolten Auswertung placebokontrollierter klinischer Studien an Patienten mit CABG-Operation betrug die Häufigkeit des von den Untersuchern berichteten Auftretens von Myokardinfarkten 5.8 % bei mit Aprotinin behandelten Patienten im Vergleich zu 4.8 % bei mit Placebo behandelten Patienten mit einem Unterschied von 0.98 % zwischen den Gruppen (Aprotinin n = 3'817 und Placebo n = 2'682; Stand April 2005).

In einigen Studien wurde mit Aprotinin eine tendenziell grössere Häufigkeit von Myokardinfarkten gegenüber Placebo beobachtet, wohingegen andere Studien eine geringere Inzidenz im Vergleich zu Placebo gezeigt haben.

Bei Patienten mit wiederholter Herzoperation (Klappenersatz oder Myocard Revaskularisation) wurde ein häufigeres Auftreten perioperativer Myokardinfarkte gegenüber Placebokontrollen beobachtet. In einer weiteren, praktisch gleich durchgeführten Studie konnten diese Resultate nicht bestätigt werden.

In einer Multizenterstudie mit US- und Nicht-US-Zentren bei Patienten mit erstmaligen CABG-Operationen wurde ein erhöhtes Risiko für den Verschluss der transplantierten Gefässe bei den mit Trasylol behandelten Patienten gegenüber Placebokontrollen beobachtet. Dieses Resultat wurde durch die Nicht-US-Zentren verursacht. In einem Zentrum war die Heparinisierung inadäquat, in dem anderen Zentrum wurde keine Standardtechnik bei der Graft-Konservierung angewendet. Es wird dringend davon abgeraten, für die Graft-Konservierung Blut aus Aprotinin-Infusionskathetern zu verwenden.

Hinsichtlich Myokardinfarkte und Sterblichkeit gab es in dieser Studie keine Unterschiede in den beiden Behandlungsgruppen.

Erkrankungen des Immunsystems

Aprotinin-spezifische Antikörper wurden in ca. 50 % der Patienten nach Aprotinin-Erstapplikation gefunden.

Bei der Anwendung von Trasylol sind Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen möglich. Diese sind selten bei Patienten, welche noch kein Aprotinin erhielten. Bei wiederholter Anwendung können Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen eintreten (Häufigkeit bis zu 5 %). Eine Überprüfung vorhandener Daten zeigte, dass die Häufigkeit von Hypersensitivität/anaphylaktischen Reaktionen nach einer zweiten Anwendung erhöht ist, wenn diese innerhalb von 6 Monaten nach einer ersten Verabreichung stattfindet (5 % bei einer zweiten Anwendung innerhalb von 6 Monaten und 0.9 % nach mehr als 6 Monaten nach Erstanwendung). Eine retrospektive Analyse zeigt auf, dass die Häufigkeit schwerer anaphylaktischer Reaktionen bei Patienten zunehmen kann, die innerhalb von 6 Monaten mehr als zweimal Aprotinin verabreicht bekommen.

Sogar wenn eine zweite Anwendung symptomlos vertragen wurde, kann eine weitere Trasylol-Behandlung zu schweren anaphylaktischen Reaktionen führen, in sehr seltenen Fällen mit Todesfolge. Dieses Risiko ist höher bei Patienten, die Aprotinin mehrfach erhalten.

In Einzelfällen wurden Hypersensitivität und anaphylaktische Reaktionen bereits bei Erstanwendung beobachtet.

Die Krankheitszeichen dieser Reaktionen reichen von Flush, Hautausschlägen, Juckreiz, Übelkeit, Blutdrucksenkung, Tachy- oder Bradykardie und Atemnot, bis zur schweren Blutdrucksenkung und zum anaphylaktischen Schock mit Kreislaufversagen; diese können sich bis zum Vollbild einer lebensbedrohlichen Schockreaktion entwickeln, die in Einzelfällen zum Tod führen kann.

Falls während der Injektion oder Infusion Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, soll die Anwendung sofort abgebrochen werden. Eventuell sind die gebräuchlichen Notfallmassnahmen angezeigt z.B. Adrenalin, Volumersatz und Kortikosteroide.

Liste der unerwünschten Wirkungen

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet:

«sehr häufig» ($\geq 1/10$),

«häufig» ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

«gelegentlich» ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$),

«selten» ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$),

«sehr selten» ($< 1/10'000$),

«nicht bekannt» (kann aus den verfügbaren Daten nicht abgeschätzt werden).

Die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus allen placebokontrollierten Studien mit Trasyol (Aprotinin n = 3'817 und Placebo n = 2'682; Stand: April 2005) sind im Folgenden aufgeführt:

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus Pharmakovigilance-Berichten (n = 584, Stand April 2005) sind mit einem (*) markiert.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: disseminierte intravasale Gerinnung (*), Koagulopathien (*).

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: allergische Reaktionen, anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen.

Sehr selten: anaphylaktischer Schock (möglicherweise lebensbedrohlich) (*).

Herzerkrankungen

Gelegentlich: myokardiale Ischämie, koronararterieller Verschluss/koronararterielle Thrombose, Myokardinfarkt, Perikarderguss.

Gefässerkrankungen

Gelegentlich: Thrombose.

Selten: arterielle Thrombose (und ihre organspezifischen Manifestationen, in lebenswichtigen Organen wie z.B. Niere, Lunge oder Gehirn).

Sehr selten: Lungenembolie (*).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Oligurie, akutes Nierenversagen, Nekrosen der Nierentubuli.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle, Thrombophlebitis.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELVIS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurden keine Fälle einer Überdosierung berichtet.

Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

B02AB01

Wirkungsmechanismus /Pharmakodynamik

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

Ausserdem inhibiert Aprotinin in der Vorphase der Gerinnung die Kontaktaktivierung, durch die sowohl die Koagulation eingeleitet als auch die Fibrinolyse begünstigt wird. In der besonderen Situation beim kardiopulmonalen Bypass und der durch unphysiologische Oberflächen vermittelten Kontaktaktivierung scheint die zusätzliche Hemmung des Plasmakallikreins zum gewünschten Effekt beizutragen, den man allgemein als Verringerung der Störungen im Gerinnungs- und Fibrinolyse-System beschreiben könnte.

Aprotinin moduliert die bei Operationen mit kardiopulmonalem Bypass auftretende systemische Entzündungsantwort. Diese führt zur Aktivierung verschiedener miteinander in Wechselbeziehung stehender Systeme (Hämostase, Fibrinolyse sowie zelluläre und humorale Entzündungsreaktion). Infolge der Hemmung multipler Mediatoren (z.B. Kallikrein, Plasmin und Trypsin) bewirkt Aprotinin eine Abschwächung der Entzündungsantwort, der Fibrinolyse und der Bildung von Thrombin.

Aprotinin hemmt die Freisetzung von Zytokinen bei der Entzündungsreaktion und hält die Glykoprotein-Homöostase aufrecht. Aprotinin verringert den Glykoproteinverlust (z.B. GpIb und GpIIb/IIIa) in Thrombozyten und verhindert die Expression von entzündungsförderndem adhesiven Glykoprotein (z.B. CD11b) in Granulozyten.

Bei der kardiopulmonalen Bypass-Operation bewirkt Aprotinin somit eine Abschwächung der Entzündungsreaktion, was sich in einem geringeren Bedarf an allogenen Bluttransfusionen, verringerter Blutung und verminderter Re-Exploration des Mediastinums nach Blutungen niederschlägt.

Klinische Wirksamkeit

Eine Auswertung der Daten aller Placebo-kontrollierten Bayer Studien bei Patienten mit CABG-Operation zeigte, dass unter Therapie mit Aprotinin gemäss Dosierungsempfehlung (siehe «Dosierung/Anwendung») die Inzidenz erhöhter Serum Kreatininwerte > 0.5 mg/dl in Bezug auf den Ausgangswert mit 9.0 % (185/2'047) statistisch höher lag im Vergleich zu 6.6 % (129/1'957) in der Placebo Gruppe (Odd-Ratio 1.41 [1.12–1.79]). In der Mehrzahl der Fälle waren die postoperativen Nierenfunktionsstörungen nicht schwerwiegend und reversibel. Die Inzidenz erhöhter Serum Kreatininwerte > 2.0 mg/dl in Bezug auf den Ausgangswert war unter Therapie mit Aprotinin und den Placebo Gruppen (1.1 % vs. 0.8 %) grob vergleichbar (Odd-Ratio 1.16 [0.73–1.85]) (siehe auch «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

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

<i>Spitalsterblichkeit in dem Pool randomisierter klinischer Studien (Population: Alle global rekrutierten CABG Patienten, die für die Sicherheitsanalyse valide sind)</i>					
<i>Population</i>	<i>Volldosis Aprotinin</i>		<i>Placebo</i>		<i>Odds Ratio (95 % KI)</i>
	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	
Alle CABG	65/2'249	2.9	55/2'164	2.5	1.09 (0.78; 1.52)
Erste CABG	36/1'819	2.0	39/1'785	2.2	0.92 (0.62; 1.38)
Wiederholte CABG	22/276	8.0	13/255	5.1	1.47 (0.75; 2.87)

Pharmakokinetik

Absorption

Nicht zutreffend.

Distribution

Nach intravenöser Injektion erfolgt eine rasche Verteilung im gesamten Extrazellulärraum, was zu einem initialen Abfall der Plasma-Aprotinin-Konzentration mit einer Halbwertszeit von 0.3–0.7 Stunden führt. Zu einem späteren Zeitpunkt (ca. 5 Stunden nach verabreichter Dosis) erfolgt eine terminale Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von 5–10 Stunden.

Durchschnittliche intraoperative Plasma steady-state Konzentrationen sind 175–281 KIE/ml bei Patienten, die während einer Herzoperation mit Aprotinin nach dem folgenden Dosierungsschema behandelt wurden: 2 Millionen KIE als intravenöse Ladungsdosis, 2 Millionen KIE in das Füllvolumen, 500'000 KIE pro Operationsstunde als kontinuierliche intravenöse Infusion. Durchschnittliche intraoperative Plasmakonzentrationen im steady-state sind 110–164 KIE/ml nach Verabreichung der Hälfte dieses Dosierungsschemas.

Die Bindung von Aprotinin an Plasmaproteine beträgt im Tierversuch (Ratte) 80 %. Das Verteilungsvolumen im steady-state betrug ca. 20 l und die totale Körperclearance beim Menschen rund 40 ml/min.

Die Aprotininkonzentrationen im Serum und in anderen Organen sind vergleichbar. Im Gehirn wurden die niedrigsten Konzentrationen gemessen, da praktisch kein Aprotinin die Blut-Hirn-Schranke durchdringt.

Metabolismus

Der Abbau des Aprotininmoleküls in kürzere Peptide oder Aminosäuren erfolgt durch lysosomale Aktivität in der Niere.

Nach der Injektion von ¹³¹I-Aprotinin wurden bei Gesunden 25–40 % der markierten Substanz innerhalb von 48 Stunden als Metaboliten im Urin ausgeschieden. Diese Metaboliten zeigten keine Enzym-hemmende Aktivität.

Elimination

Bei der Elimination spielt die Niere eine zentrale Rolle. Trasylol bindet sich an den Bürstensaum der Epithelzellen der proximalen Nierentubuli und in geringem Ausmass aufgrund der Affinität des basischen Aprotininmoleküls zu sauren Glykoproteinen auch an Knorpelgewebe. Beim Menschen werden weniger als 5 % des aktiven Aprotinins im Urin ausgeschieden.

Linearität/Nicht Linearität

Studien, die die Pharmakokinetik von Aprotinin bei gesunden Freiwilligen, Herzpatienten mit kardiopulmonalem Bypass und Frauen bei Hysterektomie vergleichen, lassen eine lineare Pharmakokinetik über eine Dosierungsbreite von 500'000 KIE bis 2 Millionen KIE vermuten.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Schwangere Frauen

Trasylol ist begrenzt plazentagängig. Nach i.v.-Injektion vor der Entbindung wurde im Neugeborenenblut 1/10 der mütterlichen Blutkonzentration gefunden. Andere Untersucher fanden kein Trasylol im Fötalblut nach Infusion bei der Mutter. Die Plazenta ist wohl nicht absolut undurchdringbar für Trasylol, jedoch scheint die Permeation sehr langsam zu verlaufen.

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wurden keine pharmakokinetischen Studien gemacht. In Studien bei Patienten mit Einschränkung der Nierenfunktion wurden keine signifikanten pharmakokinetischen Veränderungen gesehen.

Präklinische Daten

Akute Toxizität

Die gemessenen LD₅₀ Werte nach intravenöser Applikation betragen bei Mäusen ungefähr 2.5–6.5 Millionen KIE/kg, bei Ratten 2.5–5 Millionen KIE/kg, bei Hunden mehr als 1.36 Millionen KIE/kg und bei Kaninchen 500'000 KIE/kg.

In einer Studie zur Erfassung der voraussichtlichen Bedingungen für die Anwendung am Menschen erhielten Hunde intravenöse Einmal-Infusionen zwischen 340'000 KIE/kg/Tag über 4 Stunden und 1 360'000 KIE/kg/Tag über 8 Stunden. Die Dosen entsprechen der drei- bis zehnfachen empfohlenen Höchstdosis für Menschen. Die beobachteten Veränderungen beinhalteten pseudoallergische Reaktionen und schwache bis mässige Hyalintransformation im Cytoplasma von Epithelzellen der Nierentubuli. Die morphologischen renalen Veränderungen gingen nicht mit glomerulären Veränderungen einher, doch waren sie innerhalb einer zehntägigen Erholungsphase nicht völlig reversibel.

Bei Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden verursachten rasche Injektionen hoher Dosen (> 150'000 KIE/kg) einen Blutdruckabfall von unterschiedlichem Ausmass, welcher sich rasch normalisierte.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Tägliche intraperitoneale Verabreichungen von Aprotinin in Dosen von 10'000 bis 300'000 KIE/kg/Tag während 13 Wochen riefen in Ratten bei den hohen Dosierungen eine Verminderung der Körpergewichtszunahme hervor, ohne die renalen Funktionsparameter zu beeinträchtigen. Bei der Nekroskopie wiesen die Nieren ein erhöhtes relatives Gewicht auf. Mittels histopathologischen Methoden wurden, vor allem bei den zwei höchsten Dosierungen (150'000 und 300'000 KIE/kg), Hyalintröpfchen und Hyalinablagerungen in den Nierentubuli beobachtet. Keine der tubulären Veränderungen wurde als permanent eingeschätzt und keine glomeruläre Schädigung wurde festgestellt.

In einer weiteren Untersuchung bei Ratten nach einer 35-tägigen Erholungsphase waren alle pathologischen Befunde betreffend klinischer Chemie sowie auch makroskopische und mikroskopische renale Veränderungen nicht mehr ersichtlich, mit Ausnahme, dass das relative Gewicht der Nieren bei den mit der Höchstdosis behandelten Männchen und Weibchen erhöht blieb.

Dies liess darauf schliessen, dass alle funktionellen und morphologischen Auswirkungen auf die Nierentubuli innerhalb von 35 Tagen nach Behandlungsende im Generellen reversibel waren.

Bei Hunden wurden zahlreiche parenterale Studien mit intravenöser oder intraperitonealer Verabreichung durchgeführt, wobei Dosen von 5'000 bis 500'000 KIE/kg/Tag während bis zu 16 Wochen verabreicht wurden. Sowohl in Studien mit Hunden als auch mit Ratten war das toxikologisch wichtigste Zielorgan das Tubulusepithel der Nieren. Die Reversibilität aller renalen Auswirkungen (morphologische und funktionelle) wurde mittels spezieller Studien, welche Tiere nach der Erholungsphase miteinbezogen, gezeigt.

Mutagenität

Für Aprotinin ergaben sich im Salmonella/Mikrosomen-Test und im DNA-Schädigungstest in *B. subtilis* keine Hinweise auf eine mutagene Aktivität.

Reproduktionstoxizität

In intravenösen Studien bei Ratten erwiesen sich Dosen bis zu 80'000 KIE/kg/Tag weder für das Muttertier noch für den Embryo oder den Föten als toxisch. Tägliche Dosen bis zu 100'000 KIE/kg beeinträchtigten weder das Wachstum noch die Entwicklung der Jungtiere und Dosen bis zu 200'000 KIE/kg waren nicht teratogen. Bei Kaninchen, die intravenöse Dosen von 100'000 KIE/kg/Tag erhielten, fanden sich keine Hinweise auf Toxizität für das Muttertier, auf Embryo- oder Foetotoxizität oder auf Teratogenität.

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Trasylol ist grundsätzlich als inkompatibel mit anderen Pharmaka anzusehen. Die Applikation von Trasylol in Mischinfusionen muss vermieden werden.

Das Präparat ist jedoch kompatibel mit 20%iger Glucoselösung, Hydroxyethyl-Stärke-Lösung und Ringerlactat-Lösung.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Nicht über 25 °C lagern. Den Behälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Hinweise für die Handhabung

Klare, farblose Lösung (pH 5.0–7.0). Durchstechflaschen mit getrübbem Inhalt sind von der Verwendung auszuschliessen. Angebrochene Durchstechflaschen sofort verbrauchen.

Zulassungsnummer

38837 (Swissmedic).

Zulassungsinhaberin

Nordic Pharma GmbH, Zürich.

Stand der Information

Oktober 2022

27093 / 24.02.2023

Produkt	Firma	Preis	Abgabekat.
Beschreibung	Kleinste Packung	CHF	Rückerstattungskat.
TRASYLOL Inf Lös 500000 KIE	Nordic Pharma GmbH		B
B02AB01 Aprotinin	Durchstechflasche 50 ml		