

Composition

Principes actifs

Aprotininum (extraite du poumon de bœuf).

Excipients

Natrii chloridum (contient 3.54 mg de sodium/ml), Aqua ad iniectionem q.s. ad solutionem.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution injectable/pour perfusion.

1 Flacon (50 ml) contient 500'000 UIK (unités inhibitrices de la kallibréine) aprotinine (correspond à 278 U.Ph.Eur. [EPU]).

Indications/Possibilités d'emploi

Utilisation à titre préventif pour la réduction des pertes sanguines et des transfusions sanguines chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien isolé primaire sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien [PAC] sans autre intervention cardiovasculaire) et présentant un risque accru de pertes sanguines ou de transfusions sanguines. L'aprotinine ne doit être utilisée qu'après une évaluation soignée du rapport bénéfice/risque et après prise en compte des autres possibilités thérapeutiques.

Posologie/Mode d'emploi

Sauf prescription contraire, les doses de référence recommandées sont les suivantes:

Phase de test

En raison du risque d'hypersensibilité ou de réactions allergiques, il faut toujours administrer une dose test de 1 ml (10'000 UIK) au moins 10 minutes avant l'administration de la dose résiduelle.

En l'absence de toute réaction suite à l'administration de cette dose test, la dose thérapeutique peut être administrée.

Un traitement préalable par un antagoniste H₁ et un antagoniste H₂ 15 minutes avant l'administration de la dose test est vivement recommandé.

La mise en œuvre immédiate de mesures d'urgence pour le traitement de réactions anaphylactiques/allergiques doit être possible.

Posologie usuelle

Dans la chirurgie cardiovasculaire sous circulation extracorporelle, une dose de charge de 1–2 millions d'UIK (correspondant à 556–1'112 EPU d'aprotinine) est administrée en injection intraveineuse lente ou en perfusion pendant 20 à 30 minutes après le début de l'anesthésie et avant la sternotomie.

Une dose supplémentaire de 1–2 millions d'UIK (correspondant à 556–1'112 EPU d'aprotinine) doit être ajoutée au volume de remplissage de la machine cœur-poumon (MCP).

Compte tenu du risque d'incompatibilité physique entre l'héparine et l'aprotinine, il faut veiller à diluer suffisamment la dose de ces substances dans le volume d'amorçage de la pompe.

Après la perfusion du bolus initial, perfuser en continu 250'000–500'000 UIK (correspondant à 139–278 EPU d'aprotinine) par heure jusqu'à la fin de l'intervention chirurgicale.

Instructions posologiques particulières

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

On ne dispose d'aucune donnée concernant la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

L'expérience clinique disponible suggère que les patients présentant une insuffisance rénale ne nécessitent pas d'ajustement posologique particulier.

On ne dispose que d'une expérience limitée chez les patients présentant un degré élevé d'insuffisance rénale. L'aprotinine doit donc être utilisée avec une prudence particulière chez ces patients.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Trasylol n'ont pas été évaluées chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Trasylol doit être administré par une voie veineuse centrale qui ne doit pas être utilisée pour l'administration d'autres médicaments.

En cas d'utilisation d'un cathéter central multi-lumières, il n'est pas nécessaire d'utiliser un cathéter distinct.

Trasylol doit uniquement être administré lentement (5–10 ml/min au maximum), en injection intraveineuse ou en perfusion courte, chez des patients en position couchée. D'une manière générale, la dose totale d'aprotinine utilisée pendant l'intervention chirurgicale ne doit pas dépasser 7 millions d'UIK.

Surveillance de l'anticoagulation pendant la circulation extracorporelle

Trasylol n'est pas un agent épargneur d'héparine. C'est pourquoi une anticoagulation adéquate par héparine doit être maintenue pendant l'administration de Trasylol. Une augmentation du temps de céphaline activée (TCA) et du temps de coagulation activée avec céliste (ACT-céliste) sont prévisibles chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'une intervention chirurgicale et dans les heures qui suivent l'intervention. La mesure du TCA ne doit donc pas être utilisée pour surveiller l'anticoagulation par l'héparine. L'une des méthodes décrites ci-dessous est recommandée pour maintenir une anticoagulation adéquate chez les patients subissant un pontage soutenu par Trasylol:

•ACT (temps de coagulation activée)

L'ACT n'est pas un test de la coagulation standardisé; les différentes formulations du test sont affectées différemment en présence d'aprotinine. Ce test est en outre influencé par la variabilité de la dilution et la température au cours de l'intervention. 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 céliste. Malgré les différents protocoles et indépendamment des effets éventuels d'une hémodilution ou d'une hypothermie, un ACT-céliste minimal de 750 secondes ou un ACT-kaolin minimal de 480 secondes est recommandé lors de l'administration de l'aprotinine. Consulter le fabricant du test ACT pour l'interprétation du test lors de l'administration de Trasylol.

•Posologie fixe d'héparine

La dose standard d'héparine administrée avant la canulation du cœur et le complément d'héparine ajouté au volume d'amorçage du circuit de circulation

extracorporelle doivent atteindre un total d'au moins 350 UI/kg. Le patient doit recevoir en complément des doses fixes en fonction de son poids et de la durée de l'opération.

•**Dosage de l'héparinémie/titration par la protamine**

Cette méthode n'est pas influencée par l'administration d'aprotinine et peut être utilisée pour mesurer l'héparinémie. Pour pouvoir déterminer la dose de charge d'héparine, un test de réponse à l'héparine utilisant la titration par la protamine doit être réalisé 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 l'opération, l'héparinémie ne doit pas chuter en dessous de 2.7 U/ml (2.0 mg/kg) ou en dessous du niveau déterminé par le test de charge réalisé avant l'administration de l'aprotinine.

Il est fortement déconseillé de prélever du sang de la voie centrale de perfusion de l'aprotinine.

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

Contre-indications

•Hypersensibilité à l'aprotinine.

•Les patients ayant des anticorps IgG anti-aprotinine positifs présentent un risque accru de réactions anaphylactiques lors du traitement par l'aprotinine (voir « Mises en garde et précautions »). L'administration d'aprotinine est donc contre-indiquée chez ces patients.

•S'il n'est pas possible d'effectuer un dosage 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, ainsi qu'à des colles de fibrine, au cours des 12 derniers mois. L'utilisation de ces médicaments doit également être documentée dans le dossier médical du patient.

Mises en garde et précautions

L'aprotinine ne doit pas être utilisée lorsque l'intervention de pontage aorto-coronarien (PAC) est associée à une autre opération cardiovasculaire, car le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de l'aprotinine n'est pas établi pour d'autres interventions cardiovasculaires.

Grossesse

Trasylol ne doit être utilisé pendant la grossesse que si l'évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque le justifie (voir «Grossesse/Allaitement»).

Insuffisance rénale

Les résultats d'études observationnelles actuelles suggèrent que l'aprotinine peut provoquer une altération de la fonction rénale, notamment chez les patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale. Une analyse de toutes les études contrôlées contre placebo réalisées chez des patients ayant bénéficié d'un [PAC] a montré une augmentation > 0.5 mg/dl du taux sérique de créatinine par rapport aux valeurs initiales au cours du traitement par l'aprotinine (voir aussi «Propriétés/Effets»). Il est donc recommandé d'évaluer soigneusement le rapport bénéfice/risque avant d'administrer l'aprotinine à des patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque (comme un traitement concomitant par les aminoglycosides).

Une augmentation de l'insuffisance rénale et de la mortalité par rapport à des témoins historiques appariés pour l'âge a été rapportée chez des patients traités par l'aprotinine ayant présenté une hypothermie profonde avec arrêt circulatoire lors d'une chirurgie de l'aorte thoracique sous circulation extracorporelle. Une anticoagulation appropriée par l'héparine doit être assurée (voir « Posologie/Mode d'emploi »).

Réexposition à l'aprotinine

L'administration d'aprotinine, en particulier à les patients ayant déjà été exposés à l'aprotinine (y compris aux colles de fibrine contenant de l'aprotinine), nécessite une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque en raison de la possible survenue d'une réaction allergique. Bien que la majorité des cas d'anaphylaxie apparaisse après une réexposition dans les 12 premiers mois, des cas isolés d'anaphylaxie ont aussi été signalés suite à une réexposition intervenue plus de 12 mois après un premier traitement.

La mise en œuvre immédiate de mesures d'urgence standards pour le traitement des réactions anaphylactiques/allergiques doit être possible pendant le traitement par l'aprotinine.

Évaluation du risque de réactions allergiques

Tous les patients traités par l'aprotinine doivent tout d'abord recevoir une dose test afin d'évaluer le risque de réactions allergiques. La dose test d'aprotinine ne doit être administrée que si les locaux et l'équipement appropriés nécessaires à l'instauration d'un traitement d'urgence des réactions anaphylactiques sont disponibles.

Réactions anaphylactiques

Des réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes, dont des cas d'issue fatale en relation avec la dose test, sont survenues lors de l'administration de Trasylol. Le risque de réaction anaphylactique est accru chez les patients ayant déjà reçu de l'aprotinine (y compris des colles de fibrine contenant de l'aprotinine). Le risque d'un patient de développer une réaction d'hypersensibilité (éventuellement fatale) ne peut pas être prédit avec une certitude absolue par l'administration de la dose test. Des réactions d'hypersensibilité d'issue fatale sont survenues dans des cas où la dose test n'avait pas provoqué de réaction.

Bien que la majorité des cas d'anaphylaxie apparaisse après une réexposition dans les 12 premiers mois, des cas isolés d'anaphylaxie ont aussi été signalés suite à une réexposition intervenue plus de 12 mois après un premier traitement. Une dose test de 1 ml (10'000 UIK) de Trasylol doit toujours être administrée au moins 10 minutes avant la dose thérapeutique, afin de déterminer le risque de réactions allergiques (voir aussi « Posologie/Mode d'emploi »). Les patients doivent être intubés avant l'administration de la dose test et une canulation rapide doit être possible. L'administration de la dose test doit se faire uniquement en salle d'opération. Un traitement préalable par un antagoniste H₁ et un antagoniste H₂ 15 minutes avant l'administration de la dose test est recommandé.

Les patients présentant une hypersensibilité médicamenteuse connue et les patients présentant une diathèse allergique ne doivent être traités par Trasylol que sous étroite surveillance, en raison du risque de réaction pseudo-allergique.

Même en cas de traitement préalable par des antagonistes H₁ et H₂ et d'une absence de réaction à l'administration de la dose test, la dose thérapeutique peut néanmoins provoquer une hypersensibilité et une réaction anaphylactique. Si tel est le cas, il convient d'arrêter immédiatement la perfusion d'aprotinine et de mettre en œuvre les mesures d'urgence habituelles en cas d'anaphylaxie.

En cas de coagulopathie de coagulation au stade de dépôts fibrineux excessifs, une fibrinolyse thérapeutique doit être envisagée en alternative au traitement par inhibiteurs.

Voir aussi « Posologie/Mode d'emploi » pour les remarques sur l'emploi en cas de circulation extracorporelle.

Mortalité

Les informations provenant des études cliniques randomisées sur la mortalité figurent à la rubrique «Propriétés/Effets».

Une association entre l'administration d'aprotinine et une augmentation de la mortalité a été rapportée dans certaines études observationnelles non randomisées (p.ex. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), tandis que d'autres études non randomisées n'ont pas confirmé

une telle association (p.ex. Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). Dans ces études, l'aprotinine a principalement été administrée à des patients présentant 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 donc être ni établie ni réfutée. L'aprotinine ne doit donc être administrée que dans l'indication autorisée du PAC isolé, après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

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

Ce médicament contient 117 mg de sodium par 50 ml ce qui équivaut à 9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal de sodium recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

La dose quotidienne maximale du médicament correspond à 124 % de l'apport quotidien maximal recommandé par l'OMS.

Trasylol est considéré comme riche en sodium. Il convient d'en tenir compte, notamment chez les patients suivant un régime pauvre en sodium.

Interactions

Trasylol inhibe de manière dose-dépendante l'action des thrombolytiques tels que la streptokinase, le tPA et l'urokinase.

Trasylol peut influencer la mesure du temps de coagulation activée (ACT), en particulier dans les systèmes activés par la céliste, où Trasylol induit un allongement considérable de l'ATC variable d'un individu à l'autre. Cet effet doit être pris en compte lorsque la mesure de l'ACT est utilisée pour contrôler l'anticoagulation pendant l'héparinisation au cours de la circulation extracorporelle.

L'aprotinine peut provoquer une altération de la fonction rénale, notamment chez les patients ayant une altération préexistante de la fonction rénale. Les aminoglycosides sont un facteur de risque d'insuffisance rénale.

Grossesse/Allaitement

Grossesse

Les expérimentations animales n'ont révélé aucun effet tératogène, embryotoxique ou fœtotoxique du produit. Il n'existe toutefois aucune étude contrôlée chez la femme enceinte.

Lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque, il faut tenir compte du fait que Trasylol peut provoquer des effets indésirables graves, p.ex. des réactions anaphylactiques ou un arrêt cardiaque, qui exigent des mesures thérapeutiques et peuvent éventuellement porter atteinte au fœtus.

La prudence est donc de mise en cas d'emploi du produit pendant la grossesse.

Allaitement

Aucune étude n'est disponible sur le passage de Trasylol dans le lait maternel. L'aprotinine n'étant pas résorbée après une administration orale, un lait maternel qui contiendrait de l'aprotinine n'aurait aucun effet sur le nourrisson.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude correspondante n'a été effectuée.

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 traités par l'aprotinine. Au total, 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 périopératoire.

Affections cardiaques et vasculaires

Dans une analyse poolée des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur des patients ayant subi un PAC, 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; situation 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.

Une incidence plus élevée d'infarctus du myocarde périopératoires a été observée chez les patients subissant une nouvelle intervention cardiaque (prothèse valvulaire ou revascularisation du myocarde) par rapport au groupe témoin sous placebo. Ces résultats n'ont pas pu être confirmés dans une autre étude réalisée pratiquement sur le même mode.

Une étude multicentrique réalisée dans des centres aux États-Unis et dans d'autres pays chez des patients ayant subi un premier pontage coronarien a révélé un risque d'occlusion des vaisseaux greffés plus élevé chez les patients traités par Trasylol que chez les témoins sous placebo. Ces résultats provenaient des centres non situés aux États-Unis. L'héparinisation était inadéquate dans un centre et la technique standard de conservation du greffon n'avait pas été utilisée dans un autre centre. Il est absolument déconseillé d'utiliser du sang prélevé par les cathéters de perfusion de l'aprotinine pour la conservation du greffon.

Dans cette étude, il y a eu aucune différence entre ces deux groupes de traitement en ce qui concerne les infarctus du myocarde et la mortalité.

Affections du système immunitaire

Des anticorps anti-aprotinine spécifiques ont été détectés chez environ 50 % des patients après la première administration d'aprotinine.

Une hypersensibilité et des réactions anaphylactiques peuvent se produire lors de l'utilisation de Trasylol. Elles sont rares chez les patients n'ayant pas encore reçu d'aprotinine. Une hypersensibilité et des réactions anaphylactiques peuvent se produire en cas d'utilisation répétée (l'incidence pouvant atteindre 5 %). Une analyse des données disponibles a montré que l'incidence de l'hypersensibilité/des réactions anaphylactiques à la suite d'une seconde administration augmentait lorsque celle-ci avait eu lieu au cours des 6 mois suivant la première administration (5 % en cas de deuxième administration dans les 6 mois et 0.9 % après plus de 6 mois après le premier traitement). Une étude rétrospective indique que l'incidence des réactions anaphylactiques sévères peut augmenter chez les patients recevant plus de deux traitements par l'aprotinine en l'espace de 6 mois.

Même lorsqu'une seconde administration d'aprotinine a été bien tolérée et asymptomatique, un nouveau traitement par Trasylol peut provoquer des réactions anaphylactiques sévères, d'évolution fatale dans de très rares cas. Ce risque est plus élevé chez les patients recevant de l'aprotinine à plusieurs reprises.

Dans des cas isolés, l'hypersensibilité et les réactions anaphylactiques peuvent déjà apparaître dès la première utilisation.

Les symptômes associés à ces réactions incluent des bouffées congestives, des éruptions cutanées, un prurit, des nausées, une chute de la pression

artérielle, une tachycardie ou une bradycardie et une dyspnée et peuvent aller jusqu'à une hypotension sévère et un choc anaphylactique avec défaillance circulatoire; ceux-ci peuvent évoluer vers le tableau complet d'une réaction de choc engageant le pronostic vital, dont l'issue peut être fatale dans des cas isolés.

L'administration doit immédiatement être arrêtée si des réactions d'hypersensibilité surviennent pendant l'injection ou la perfusion. Les mesures d'urgences habituelles, p.ex. adrénaline, remplissage volumique et corticostéroïdes, peuvent être indiquées.

Liste des effets indésirables

Les effets indésirables sont rangés par classe de système d'organes de la classification MedDRA et par fréquence selon la convention suivante:

« très fréquents » ($\geq 1/10$),

« fréquents » ($\geq 1/100$ à $< 1/10$),

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

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

« très rares » ($< 1/10'000$),

« Fréquence inconnue » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables observés dans toutes les études contrôlées contre placebo menées avec Trasylol (aprotinine n = 3'817 et placebo n = 2'682; situation avril 2005) sont mentionnés ci-dessous:

Les effets indésirables provenant des rapports de pharmacovigilance (n = 584, situation avril 2005) sont marqués d'un astérisque (*).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rares: coagulation intravasculaire disséminée (*), coagulopathies (*).

Affections du système immunitaire

Rares: réactions allergiques, réactions anaphylactiques / anaphylactoïdes.

Très rares: choc anaphylactique (pouvant mettre en jeu le pronostic vital) (*).

Affections cardiaques

Occasionnels: ischémie myocardique, occlusion/thrombose des artères coronaires, infarctus du myocarde, épanchement péricardique.

Affections vasculaires

Occasionnels: thrombose.

Rares: thrombose artérielle (et ses manifestations spécifiques dans des organes vitaux comme les reins, les poumons ou le cerveau).

Très rares: embolie pulmonaire(*).

Affections du rein et des voies urinaires

Occasionnels: altération de la fonction rénale, oligurie, insuffisance rénale aiguë, nécrose tubulaire rénale.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très rares: réactions au site d'injection et de perfusion, thrombophlébite.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne ELVIS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté à ce jour.

Il n'existe pas d'antidote spécifique connu.

Propriétés/Effets

Code ATC

B02AB01

Mécanisme d'action/Pharmacodynamique

L'aprotinine, le principe actif de Trasylol, est un inhibiteur de protéases à large spectre, doté de propriétés antifibrinolytiques. En formant des complexes stœchiométriques enzyme-inhibiteur réversibles, l'aprotinine agit comme inhibiteur de la trypsine, de la plasmine, de la kallikréine plasmatique et de la kallikréine tissulaire humaines, et inhibe ainsi la fibrinolyse.

Dans la phase préliminaire de la coagulation, l'aprotinine inhibe en outre l'activation par contact qui amorce le processus de coagulation et favorise la fibrinolyse. Dans la situation particulière de la circulation extracorporelle et de l'activation par contact induite par les surfaces non physiologiques, l'inhibition supplémentaire de la kallikréine plasmatique semble contribuer à l'effet souhaité, que l'on pourrait décrire en termes généraux comme une réduction des troubles des systèmes de coagulation et de fibrinolyse.

L'aprotinine module la réponse inflammatoire systémique apparaissant dans les interventions sous circulation extracorporelle. Celle-ci entraîne l'activation de différents systèmes interdépendants (hémostase, fibrinolyse et réaction inflammatoire cellulaire et humorale). En inhibant plusieurs médiateurs (p.ex. la kallikréine, la plasmine et la trypsine), l'aprotinine provoque un affaiblissement de la réaction inflammatoire, de la fibrinolyse et de la synthèse de thrombine.

L'aprotinine inhibe la libération de cytokines lors de la réaction inflammatoire et maintient l'homéostasie des glycoprotéines. L'aprotinine réduit les pertes de glycoprotéines (p.ex. GpIb et GpIIB/IIIa) dans les thrombocytes et inhibe l'expression de glycoprotéines adhésives pro-inflammatoires (p.ex. CD11b) dans les granulocytes.

Lors d'un pontage sous circulation extracorporelle, l'aprotinine diminue ainsi la réaction inflammatoire, ce qui réduit le besoin en transfusions sanguines allogènes ainsi que les hémorragies et la réexploration du médiastin à la recherche d'hémorragies.

Efficacité clinique

Une évaluation des données de toutes les études contrôlées contre placebo, réalisées par Bayer chez des patients subissant un PAC a montré que l'incidence des augmentations des taux sériques de créatinine > 0.5 mg/dl par rapport aux valeurs initiales était statistiquement plus élevée dans le groupe traité par l'aprotinine à la posologie recommandée (voir « Posologie/Mode d'emploi »), à savoir de 9.0 % (185/2'047), que dans le groupe placebo, à savoir de 6.6 % (129/1'957) (*odds-ratio* [1.41 [1.12-1.79]]). Dans la majorité des cas, l'altération postopératoire de la fonction rénale n'était pas grave et était réversible. L'incidence des augmentations des taux sériques de créatinine > 2.0 mg/dl par rapport aux valeurs initiales était en gros comparable (1.1 % contre 0.8 %) dans les groupes sous aprotinine et sous placebo (*odds-ratio* de 1.16 [0.73-1.85]) (voir aussi « Mises en garde et précautions »).

La mortalité hospitalière dans le pool des études cliniques randomisées est résumée dans le tableau ci-dessous:

<i>Mortalité hospitalière dans le pool des études cliniques randomisées (population: tous les patients recrutés ayant subi un PAC et évaluables pour l'analyse de sécurité)</i>					
<i>Population</i>	<i>Aprotinine à la dose complète</i>		<i>Placebo</i>		<i>Odds Ratio (IC à 95 %)</i>
	<i>n/N</i>	<i>%</i>	<i>n/N</i>	<i>%</i>	
Tous les PAC	65/2'249	2.9	55/2'164	2.5	1.09 (0.78; 1.52)
Premier PAC	36/1'819	2.0	39/1'785	2.2	0.92 (0.62; 1.38)
PAC répété	22/276	8.0	13/255	5.1	1.47 (0.75; 2.87)

Pharmacocinétique

Absorption

Non pertinent.

Distribution

Après injection intraveineuse, la distribution dans l'ensemble de l'espace extracellulaire est rapide, ce qui entraîne une diminution initiale de la concentration plasmatique d'aprotinine avec une demi-vie de 0.3-0.7 heures. La phase d'élimination terminale intervient plus tard (env. 5 heures après administration de la dose), avec une demi-vie de 5-10 heures.

Les concentrations plasmatiques peropératoires moyennes à l'état d'équilibre sont de 175-281 UIK/ml chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'une intervention cardiaque selon le schéma posologique suivant: 2 millions d'UIK en dose de charge intraveineuse, 2 millions d'UIK dans le volume de remplissage, 500'000 UIK par heure d'intervention en perfusion intraveineuse continue. Les concentrations plasmatiques peropératoires moyennes à l'état d'équilibre sont de 110-164 UIK/ml après l'administration de la moitié des doses de ce schéma.

Dans les expérimentations animales (rat), la liaison de l'aprotinine aux protéines plasmatiques est de 80 %. Le volume de distribution à l'état d'équilibre a été d'environ 20 l et la clairance totale chez l'homme d'environ 40 ml/min.

Les concentrations d'aprotinine dans le sérum et les autres organes sont comparables. Les concentrations les plus basses ont été mesurées dans le cerveau, car l'aprotinine ne traverse pratiquement pas la barrière hémato-encéphalique.

Métabolisme

La molécule d'aprotinine est dégradée en peptides plus courts ou en acides aminés par activité lysosomale au niveau du rein.

Après l'injection d'aprotinine marquée à l'iode¹³¹ à des volontaires sains, 25-40 % de la substance radiomarquée a été éliminée sous forme de métabolites dans les urines en 48 heures. Ces métabolites n'ont montré aucune activité inhibitrice sur les enzymes.

Élimination

Le rein joue un rôle central dans l'élimination: Trasylol se lie à la bordure en brosse des cellules épithéliales des tubules proximaux et se fixe dans une moindre mesure également au tissu cartilagineux, en raison de l'affinité de la molécule d'aprotinine basique pour les glycoprotéines acides. Chez l'être humain, moins de 5 % de l'aprotinine active sont éliminés dans l'urine.

Linéarité/non-linéarité

Les études comparant la pharmacocinétique de l'aprotinine chez des volontaires sains, des patients cardiaques sous circulation extracorporelle et des femmes lors d'une hystérectomie, laissent supposer que la pharmacocinétique est linéaire dans la fourchette posologique comprise entre 500'000 et 2 millions d'UIK.

Cinétique pour certains groupes de patients

Femmes enceintes

Trasylol traverse dans une faible mesure la barrière placentaire. Après injection IV avant l'accouchement, la concentration mesurée dans le sang du nouveau-né s'est élevée à 1/10 de celle du sang maternel; d'autres auteurs n'ont pas retrouvé de Trasylol dans le sang fœtal après perfusion à la mère. Le placenta n'est donc pas absolument imperméable à Trasylol, mais la perméation semble être très lente.

Troubles de la fonction rénale

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée chez des patients présentant une insuffisance rénale terminale. Aucune modification pharmacocinétique significative n'a été observée dans les études menées chez des patients présentant une altération de la fonction rénale.

Données précliniques

Toxicité aiguë

Les DL₅₀ mesurées après administration intraveineuse étaient d'environ 2.5-6.5 millions d'UIK/kg chez la souris, 2.5-5 millions d'UIK/kg chez le rat, plus de 1.36 millions d'UIK/kg chez le chien et 500'000 UIK/kg chez le lapin.

Dans une étude analysant les conditions probables de l'utilisation chez l'être humain, des chiens ont reçu en perfusion intraveineuse unique une dose comprise entre 340'000 UIK/kg/jour pendant 4 heures et 1'360'000 UIK/kg/jour pendant 8 heures. Ces doses correspondent à trois à dix fois la dose maximale recommandée chez l'être humain. Les modifications observées comprenaient des réactions pseudo-allergiques et une transformation hyaline faible à modérée dans le cytoplasme des cellules épithéliales des tubules rénaux. Les modifications morphologiques rénales n'étaient pas associées à des modifications glomérulaires, mais n'étaient pas totalement réversibles au cours d'une phase de récupération de dix jours.

Chez le rat, le cobaye, le lapin et le chien, des injections rapides de doses élevées (> 150'000 UIK/kg) ont provoqué une chute de la pression artérielle d'ampleur variable qui s'est rapidement normalisée.

Toxicité en cas d'administration répétée

Des administrations intrapéritonéales quotidiennes d'aprotinine à des doses de 10'000 à 300'000 UIK/kg/jour pendant 13 semaines ont entraîné une diminution de la prise de poids chez les rats traités par ces doses élevées, mais n'ont pas influencé les paramètres de la fonction rénale. Lors de la nécroscopie, les reins présentaient un poids relatif accru. Des examens histopathologiques ont révélé la présence de gouttelettes hyalines et de dépôts hyalins dans les tubules rénaux, surtout aux deux doses les plus élevées (150'000 et 300'000 UIK/kg). Aucune des modifications tubulaires n'a été évaluée comme permanente et aucune lésion glomérulaire n'a été constatée.

Dans une autre étude menée chez le rat, toutes les valeurs pathologiques de chimie clinique ainsi que les modifications rénales macroscopiques et microscopiques se sont normalisées après une phase de récupération de 35 jours, excepté le poids relatif des reins qui est resté élevé chez les mâles et les femelles traités par la dose maximale.

Il en a été déduit que toute atteinte fonctionnelle et morphologique des tubules rénaux était généralement réversible en l'espace de 35 jours après la fin du traitement.

Dans les nombreuses études avec administration parentérale menées chez le chien, les animaux ont reçu pendant jusqu'à 16 semaines des doses comprises entre 5'000 à 500'000 UIK/kg/jour en administration intraveineuse ou intrapéritonéale. Dans les études chez le chien et chez le rat, l'épithélium tubulaire rénal était le principal organe cible de la toxicité. La réversibilité de tous les effets rénaux (morphologiques et fonctionnels) a été démontrée dans des études spéciales incluant des animaux après la phase de récupération.

Mutagenicité

L'aprotinine n'a montré aucun indice d'activité mutagène dans le test d'Ames (*Salmonella*/microsomes) ni dans le test de lésions de l'ADN dans *B. subtilis*.

Toxicité sur la reproduction

Dans des études avec administration intraveineuse menées chez le rat, des doses allant jusqu'à 80'000 UIK/kg/jour n'ont été toxiques ni pour la mère, ni pour l'embryon ou le fœtus. Des doses quotidiennes atteignant jusqu'à 100'000 UIK/kg n'ont affecté ni la croissance ni le développement des jeunes et des doses jusqu'à 200'000 UIK/kg n'ont montré aucun effet tératogène. Chez des lapins traités par des doses intraveineuses de 100'000 UIK/kg/jour, aucun indice de toxicité pour la mère, l'embryon ou le fœtus ou de tératogénicité n'a été décelé.

Remarques particulières

Incompatibilités

Trasylol doit être considéré comme incompatible avec les autres médicaments. L'administration de Trasylol en perfusion mixte doit être évitée.

Le produit est toutefois compatible avec une solution de glucose à 20 %, une solution d'hydroxyéthylamidon et une solution de Ringer lactate.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Remarques particulières concernant le stockage

Tenir hors de portée des enfants.

Ne pas conserver au-dessus de 25 °C. Conserver le récipient dans son carton pour le protéger de la lumière.

Remarques concernant la manipulation

Solution limpide et incolore (pH 5.0–7.0). Ne pas utiliser les flacons dont le contenu est trouble. Utiliser immédiatement les flacons ouverts.

Numéro d'autorisation

38837 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation

Nordic Pharma GmbH, Zurich.

Mise à jour de l'information

Octobre 2022.

27093 / 24.02.2023

Produit	Firme	Prix	Cat. de remise
Description	Emballage le plus petit	CHF	Cat. de remboursement
TRASYLOL sol perf 500000 UIK B02AB01 Aprotinine	Nordic Pharma GmbH flacon 50 ml		B