

Composizione

Principi attivi

Aprotininum. (a partire da polmone bovino).

Sostanze ausiliarie

Natrii chloridum (contiene 3.54 mg di sodio/ml), Aqua ad iniectionem q.s. ad solutionem.

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Soluzione iniettabile o per infusione.

1 flaconcino (50 ml) contiene 500'000 KIU (unità inibenti la callicreina) aprotinina corrisponde a 278 Ph. Eur. U. [EPU]].

Indicazioni/Possibilità d'impiego

Uso profilattico per la riduzione delle perdite ematiche e delle trasfusioni di sangue in pazienti in circolazione extracorporea nel quadro di un intervento di bypass aortocoronarico isolato primario (cioè bypass delle arterie coronarie [intervento CABG] non associato ad altri interventi di chirurgia cardiovascolare) e ad alto rischio di perdite ematiche e trasfusioni di sangue. L'aprotinina deve essere utilizzata solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, prendendo in considerazione opzioni terapeutiche alternative.

Posologia/Impiego

Salvo diversa prescrizione, si raccomandano le seguenti dosi orientative:

Fase sperimentale

A causa del rischio di ipersensibilità o di reazioni allergiche, si deve sempre somministrare una dose di prova da 1 ml (10'000 KIU) almeno 10 minuti prima della dose rimanente.

In assenza di reazioni alla dose di prova, si può somministrare la dose terapeutica.

È vivamente raccomandata la premedicazione con antagonisti H₁ e H₂ 15 minuti prima della somministrazione della dose di prova.

Devono essere prontamente attivabili le misure di emergenza per il trattamento delle reazioni allergiche/anafilattiche.

Posologia abituale

Negli interventi di chirurgia cardiovascolare con uso della circolazione esterna, negli adulti va somministrata una dose di carico da 1–2 milioni di KIU (corrispondenti a 556–1'112 EPU di aprotinina) come iniezione endovenosa lenta o infusione della durata di 20–30 minuti dopo l'inizio dell'anestesia e prima della sternotomia.

Altri 1–2 milioni di KIU (corrispondenti a 556–1'112 EPU di aprotinina) devono essere aggiunti alla soluzione di adescamento della macchina cuore-polmone (HLM).

Per evitare incompatibilità fisiche tra l'eparina e l'aprotinina, occorre assicurare che nella dose HLM la soluzione di adescamento della pompa sia sufficientemente diluita.

L'infusione iniziale in bolo viene seguita da un'infusione continua di 250'000–500'000 KIU (corrispondenti a 139–278 EPU di aprotinina) all'ora fino al termine dell'intervento.

Istruzioni posologiche speciali

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Non esistono dati per quanto riguarda la somministrazione in pazienti con compromissione epatica.

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

L'esperienza clinica finora disponibile indica che i pazienti con funzionalità renale ridotta non necessitano di particolari aggiustamenti della dose.

Esistono esperienze solo limitate nei pazienti con insufficienza renale di grado elevato. Pertanto l'aprotinina deve essere impiegata solo con particolare cautela.

Pazienti anziani

Non sono necessari aggiustamenti della dose.

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia di Trasylol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state esaminate.

Modo di somministrazione

Trasylol deve essere somministrato attraverso un accesso venoso centrale, che non dev'essere impiegato per la somministrazione di altri medicinali.

Se si utilizza un catetere centrale multilume, non è necessario un catetere a parte.

Trasylol deve essere somministrato esclusivamente al paziente disteso e lentamente (al massimo 5–10 ml/min) come iniezione endovenosa o breve infusione. In generale, la quantità totale di aprotinina utilizzata durante l'intervento non deve superare i 7 milioni di KIU.

Monitoraggio del trattamento anticoagulante durante la circolazione extracorporea

Trasylol non è un medicamento risparmiatore di eparina. Pertanto è importante mantenere un'adeguata anticoagulazione con eparina durante la somministrazione di Trasylol. Nei pazienti trattati con aprotinina ci si attendono aumenti del tempo di tromboplastina parziale (PTT) e del tempo di coagulazione attivato con celite (celite ACT) durante e nelle ore successive all'intervento. Il PTT pertanto non dev'essere utilizzato per il monitoraggio dell'adeguatezza del trattamento anticoagulante con eparina. Per mantenere un'adeguata anticoagulazione, nei pazienti sottoposti a bypass supportato da Trasylol si raccomanda piuttosto uno dei tre metodi seguenti:

• *Tempo di coagulazione attivato (ACT)*

L'ACT è un test della coagulazione non standardizzato; le diverse metodiche di analisi sono influenzate in misura differente dalla presenza di aprotinina. Inoltre, il test risulta ulteriormente influenzato da effetti variabili di diluizione e dalla temperatura in corso di intervento. È stato osservato che, in presenza di aprotinina, gli ACT basati su caolino non aumentano nella stessa misura degli ACT basati su celite. Nonostante i diversi protocolli, nella somministrazione di aprotinina si consigliano un ACT con celite minimo di 750 secondi o un ACT con caolino minimo di 480 secondi, indipendentemente dagli eventuali effetti dell'emodiluizione e dell'ipotermia. Per l'interpretazione dell'analisi in presenza di Trasylol consultare il produttore del test ACT.

• *Eparina a dosi fisse*

La somma della dose standard di eparina somministrata prima dell'incannulamento e della quantità di eparina aggiunta alla soluzione di adescamento del circuito di bypass cardiopolmonare deve essere di almeno 350 UI/kg. Ulteriori dosi fisse devono essere somministrate al paziente sulla base del peso corporeo e della durata dell'intervento.

• **Titolazione con eparina/titolazione con protamina**

Questo metodo non è influenzato dalla presenza di aprotinina e può essere utilizzato per la misurazione dei livelli di eparina. La determinazione della reazione all'eparina tramite titolazione con protamina deve avvenire prima della somministrazione di aprotinina per poter stabilire la dose di carico di eparina. Dosi supplementari di eparina devono essere somministrate in base ai livelli di eparina misurati tramite titolazione con protamina. Durante l'intervento, i livelli di eparina non devono scendere sotto i 2.7 U/ml (2.0 mg/kg) o sotto la quantità determinata con il test di carico eseguito prima della somministrazione di aprotinina.

Si sconsiglia vivamente di prelevare il sangue dal catetere centrale dedicato alla somministrazione di aprotinina.

Nei pazienti trattati con Trasylol, la neutralizzazione dell'eparina tramite protamina dopo il termine della circolazione extracorporea deve basarsi su un rapporto fisso, calcolato sulla base della quantità totale di eparina somministrata, oppure deve essere controllata con il metodo della titolazione della protamina.

Controindicazioni

• Ipersensibilità all'aprotinina.

• I pazienti positivi al test degli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina presentano un rischio aumentato di reazioni anafilattiche (vedere «Avvertenze e misure precauzionali»). Pertanto, la somministrazione di aprotinina in questi pazienti è controindicata.

• Qualora non sia possibile eseguire il test degli anticorpi IgG specifici anti-aprotinina prima del trattamento, la somministrazione di aprotinina è controindicata nei pazienti con sospetta esposizione nei 12 mesi precedenti, compresa l'esposizione a colle di fibrina. L'impiego di questi medicinali deve essere ugualmente documentato nell'anamnesi.

Avvertenze e misure precauzionali

L'aprotinina non dev'essere impiegata nel caso in cui l'intervento di bypass aortocoronarico (CABG) venga eseguito in concomitanza con un altro intervento cardiovascolare, in quanto il rapporto rischio/beneficio dell'aprotinina in altre procedure cardiovascolari non è stato determinato.

Gravidanza

Trasylol deve essere utilizzato in gravidanza solo se giustificato da un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio (vedere «Gravidanza/allattamento»).

Compromissione renale

I risultati di studi osservazionali recenti indicano che l'aprotinina può causare disfunzioni renali, in particolare nei pazienti con disfunzioni renali preesistenti. Un'analisi di tutti gli studi controllati con placebo condotti in pazienti sottoposti a CABG ha evidenziato aumenti dei valori della creatinina sierica > 0.5 mg/dl dal basale durante la terapia con aprotinina (vedere anche «Proprietà/effetti»). È pertanto opportuna un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio prima della somministrazione di aprotinina nei pazienti con compromissione renale preesistente e nei pazienti con fattori di rischio (come p. es. il trattamento concomitante con aminoglicosidi).

Un aumento dell'insufficienza renale e della mortalità rispetto a un gruppo di controllo storico aggiustato per l'età è stato segnalato in pazienti trattati con aprotinina in circolazione extracorporea con arresto cardiocircolatorio in ipotermia profonda durante l'intervento sull'aorta toracica. Deve essere garantito un trattamento anticoagulante adeguato con eparina (vedere «Posologia/impiego»).

Riesposizione all'aprotinina

La somministrazione di aprotinina, soprattutto nei pazienti già esposti ad aprotinina in passato (comprese le colle di fibrina contenenti aprotinina), richiede un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio a causa della possibilità di una reazione allergica. Benché la maggior parte dei casi di anafilassi si verifichi in seguito a una riesposizione entro i primi 12 mesi, sono stati segnalati anche casi isolati di anafilassi occorsi in seguito a riesposizione dopo più di 12 mesi.

Durante il trattamento con aprotinina devono essere prontamente attivabili le misure di emergenza standard per il trattamento delle reazioni allergiche/anafilattiche.

Valutazione del rischio di reazioni allergiche

Tutti i pazienti trattati con aprotinina devono innanzitutto ricevere una dose di prova per determinare il rischio di reazioni allergiche. La dose di prova di aprotinina deve essere somministrata esclusivamente se sono disponibili le strutture e l'equipaggiamento idonei per l'istituzione del trattamento acuto in caso di reazioni anafilattiche.

Reazioni anafilattiche

Reazioni anafilattiche e anafilattoidi sono state osservate in associazione alla somministrazione di Trasylol, ivi compresi casi con esito fatale, a seguito della somministrazione della dose di prova. Il rischio di una reazione anafilattica è maggiore nei pazienti precedentemente trattati con aprotinina (comprese le colle di fibrina contenenti aprotinina). Il rischio per il paziente di sviluppare una reazione di ipersensibilità (potenzialmente fatale) non può essere pienamente previsto con la somministrazione della dose di prova. Vi sono stati casi di reazioni di ipersensibilità con esito fatale nonostante l'assenza di reazioni alla dose di prova.

Benché la maggior parte dei casi di anafilassi si verifichi in seguito a una riesposizione entro i primi 12 mesi, sono stati segnalati anche casi isolati di anafilassi occorsi in seguito a riesposizione dopo più di 12 mesi dal primo trattamento. Per determinare il rischio di reazioni allergiche, si deve sempre somministrare una dose di prova da 1 ml (10'000 KIU) almeno 10 minuti prima della dose rimanente (vedere anche «Posologia/impiego»). Prima della somministrazione della dose di prova, il paziente deve essere intubato e deve essere possibile un rapido incannulamento. La somministrazione della dose di prova deve avvenire esclusivamente in sala operatoria. È vivamente raccomandata la premedicazione con antagonisti H₁ e H₂ 15 minuti prima della somministrazione della dose di prova.

I pazienti con ipersensibilità nota al medicamento e quelli con diatesi allergica devono essere trattati con Trasylol solo sotto stretto monitoraggio, in quanto può subentrare una reazione pseudoallergica.

Anche con la premedicazione con antagonisti H₁ e H₂ e l'assenza di reazioni alla dose di prova, la somministrazione della dose terapeutica può causare ipersensibilità e reazioni anafilattiche. In tal caso, l'infusione di aprotinina deve essere interrotta immediatamente e occorre attivare le misure di emergenza standard per l'anafilassi.

In alternativa al trattamento di inibizione, in presenza di una coagulopatia da consumo con depositi eccessivi di fibrinogeno si deve considerare una fibrinolisi terapeutica.

Per le indicazioni circa l'impiego nella circolazione extracorporea, vedere anche la rubrica «Posologia/impiego».

Mortalità:

Le informazioni sulla mortalità ottenute negli studi clinici randomizzati sono riportate alla rubrica «Proprietà/effetti».

Un'associazione tra l'uso di aprotinina e un aumento della mortalità è stata segnalata in alcuni studi osservazionali non randomizzati (p. es. Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008), mentre in altri studi non randomizzati tale associazione non è stata riscontrata (Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). In questi studi, l'aprotinina è stata somministrata prevalentemente a pazienti che, prima dell'intervento, presentavano più fattori di rischio per un aumento della mortalità rispetto a quelli inclusi negli altri gruppi di trattamento.

La maggior parte degli studi non ha tenuto sufficientemente conto di queste differenze nei fattori di rischio al basale e l'influsso di tali fattori sui risultati non è noto. Pertanto, l'interpretazione di questi studi osservazionali è limitata e un'associazione tra l'uso di aprotinina e un aumento della mortalità non può essere né confermata né esclusa. L'aprotinina deve quindi essere utilizzata solo come autorizzato negli interventi di CABG isolati, dopo un'attenta valutazione dei potenziali rischi e benefici.

Fergusson et al., in un'analisi dei dati di uno studio controllato randomizzato, «Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial (BART)», pubblicata nel 2008 hanno riportato un tasso di mortalità maggiore nei pazienti trattati con aprotinina rispetto a quelli trattati con acido tranexamico o acido aminocaproico. Tuttavia, a causa di vari deficit metodologici, non è stato possibile trarre conclusioni certe sui rischi cardiovascolari sulla base dei risultati dello studio BART.

Questo medicamento contiene 177 mg di sodio per 50 ml equivalente a 9 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS con la dieta di un adulto che è di 2 g.

La dose massima giornaliera di questo medicamento equivale a 124 % dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS.

Trasylol è considerato ad alto contenuto di sodio. Da tenere in considerazione soprattutto in pazienti che seguono una dieta a basso contenuto di sodio.

Interazioni

Trasylol esercita un effetto inibitorio dose-dipendente sull'azione degli agenti trombolitici quali per esempio streptochinasi, tPA e urochinasi.

Trasylol può influire sulla misurazione del tempo di coagulazione attivato (ACT) nel sangue intero. In particolare, nei sistemi attivati con celite Trasylol induce un prolungamento significativo, pur con variazioni intersoggettive. Ciò va tenuto presente nel momento in cui si utilizzi il metodo ACT per il controllo dell'anticoagulazione durante l'eparinizzazione in corso di circolazione extracorporea.

L'aprotinina può causare disfunzioni renali, in particolare nei pazienti con disfunzioni renali preesistenti. Gli aminoglicosidi sono un fattore di rischio per le disfunzioni renali.

Gravidanza/Allattamento

Gravidanza

Gli studi sugli animali non hanno mostrato effetti teratogeni o embrio/fetotossici da parte del preparato. Tuttavia, non sono disponibili studi controllati nelle donne in gravidanza.

Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio occorre tenere presente che Trasylol può causare gravi effetti collaterali, come per esempio reazioni anafilattiche o arresto cardiaco, che richiedono l'adozione di contromisure terapeutiche e potrebbero causare eventuali danni al feto.

Per tali motivi, il preparato deve essere somministrato in gravidanza solo con cautela.

Allattamento

Non sono disponibili studi circa il passaggio di Trasylol nel latte materno. Tuttavia, dal momento che l'aprotinina non viene assorbita in seguito a somministrazione orale, anche l'eventuale presenza di aprotinina nel latte materno non dovrebbe aver alcun rilievo per il lattante.

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Non sono stati effettuati studi in merito.

Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

La sicurezza dell'aprotinina è stata valutata in più di 45 studi di fase II e fase III comprendenti oltre 3'800 pazienti trattati con aprotinina.

Complessivamente, l'11 % dei pazienti trattati con aprotinina ha manifestato effetti collaterali. L'effetto collaterale più grave è stato l'infarto miocardico. Gli effetti collaterali devono essere interpretati nel contesto perioperatorio.

Patologie cardiovascolari

Nell'analisi congiunta degli studi clinici controllati con placebo condotti in pazienti sottoposti a CABG, l'incidenza d'infarto miocardico (IM) segnalato dagli sperimentatori nei pazienti trattati con aprotinina è stata del 5.8 %, rispetto al 4.8 % registrato nei pazienti trattati con placebo, con una differenza dello 0.98 % tra i gruppi (aprotinina n = 3'817 e placebo n = 2'682; dati aggiornati ad aprile 2005).

In alcuni studi è stata osservata un'incidenza tendenzialmente maggiore di infarto miocardico in associazione all'aprotinina rispetto al placebo, mentre altri studi hanno mostrato un'incidenza inferiore in confronto al placebo.

Nei pazienti sottoposti a interventi cardiaci ripetuti (protesi valvolare o rivascolarizzazione del miocardio) è stata osservata un'aumentata insorgenza di infarti miocardici nel perioperatorio rispetto ai controlli trattati con placebo. In un altro studio, condotto pressoché in contemporanea, non è stato possibile confermare questi risultati.

In uno studio multicentrico condotto in centri USA ed extra-USA in pazienti sottoposti per la prima volta a interventi di CABG è stato osservato un aumento del rischio di occlusione dei vasi trapiantati nei pazienti trattati con Trasylol rispetto a quelli trattati con placebo. Questo risultato è stato ottenuto da centri extra-USA. In un centro l'eparinizzazione è risultata insufficiente, in un altro non era stata impiegata una tecnica standard per la conservazione dell'impianto. Si sconsiglia vivamente di utilizzare il sangue prelevato dai cateteri per l'infusione di aprotinina per la conservazione dell'impianto.

Questi studi non hanno evidenziato alcuna differenza tra i due gruppi di trattamento per quanto riguarda gli infarti miocardici e la mortalità.

Disturbi del sistema immunitario

Anticorpi specifici anti-aprotinina sono stati riscontrati in circa il 50 % dei pazienti in seguito alla prima somministrazione di aprotinina.

La somministrazione di Trasylol può dar luogo a ipersensibilità e reazioni anafilattiche. Tali reazioni sono rare nei pazienti non ancora esposti all'aprotinina. La somministrazione ripetuta può dar luogo a ipersensibilità e reazioni anafilattiche (incidenza fino al 5 %). Una verifica dei dati disponibili ha evidenziato che la frequenza delle reazioni di ipersensibilità/anafilattiche è maggiore a seguito di una seconda somministrazione, se questa avviene entro 6 mesi dalla prima somministrazione (5 % in caso di una seconda somministrazione entro i 6 mesi e 0.9 % se il tempo intercorso dopo la prima somministrazione è maggiore di 6 mesi). Un'analisi retrospettiva ha evidenziato che l'incidenza di reazioni anafilattiche gravi può aumentare nei pazienti che ricevono più di due somministrazioni di aprotinina nell'arco di 6 mesi.

Anche se una seconda somministrazione è stata tollerata senza alcuna sintomatologia, un ulteriore trattamento con Trasylol può condurre a gravi reazioni anafilattiche, in casi molto rari con esito fatale. Questo rischio è maggiore nei pazienti che ricevono aprotinina più volte.

In casi isolati sono state osservate ipersensibilità e reazioni anafilattiche già con la prima somministrazione.

I segni patologici di queste reazioni spaziano da vampate di calore, eruzioni cutanee, prurito, nausea, abbassamento della pressione arteriosa, tachicardia/bradicardia fino a dispnea a gravi cali di pressione e shock anafilattico con insufficienza cardiocircolatoria; questi segni possono evolvere in un

quadro di reazione di shock potenzialmente fatale, che in casi isolati può portare alla morte.

In caso di reazioni di ipersensibilità che si verificano durante l'iniezione o l'infusione, l'infusione deve essere interrotta immediatamente. Possono essere necessari un trattamento standard d'emergenza con adrenalina/epinefrina, il ripristino della volemia e corticosteroidi.

Elenco degli effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati devono essere classificati secondo la classificazione sistemica organica MedDRA e la frequenza secondo la seguente convenzione:

«molto comune» ($\geq 1/10$),

«comune» ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

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

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

«molto raro» ($< 1/10'000$),

«non nota» (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Le reazioni avverse al medicamento, basate su tutti gli studi controllati con placebo condotti con Trasylol (aprotinina $n = 3'817$ e placebo $n = 2'682$; dati aggiornati ad aprile 2005) sono riportati qui di seguito:

Le reazioni avverse al medicamento registrate nei rapporti di farmacovigilanza ($n = 584$, dati aggiornati ad aprile 2005) sono contrassegnate con un (*).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto raro: coagulopatia intravascolare disseminata (*), coagulopatie (*).

Disturbi del sistema immunitario

Rara: reazioni allergiche, reazioni anafilattiche/anafilattoidi.

Molto raro: shock anafilattico (potenzialmente fatale) (*).

Patologie cardiache

Non comune: ischemia miocardica, occlusione coronarica/trombosi coronaria, infarto miocardico, versamento pericardico.

Patologie vascolari

Non comune: trombosi.

Rara: trombosi arteriosa (e relative manifestazioni organo-specifiche in organi vitali, come p. es. reni, polmoni o cervello).

Molto raro: embolia polmonare (*).

Patologie renali e urinarie

Non comune: compromissione della funzione renale, oliguria, insufficienza renale acuta, necrosi tubulare renale.

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:

Molto raro: reazioni in sede di iniezione e infusione, tromboflebite.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi effetto indesiderato sospetto, nuovo o serio, attraverso il portale online ElViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non sono stati riportati casi di un posologia eccessiva.

Non si conosce alcun antidoto specifico.

Proprietà/Effetti

Codice ATC

B02AB01

Meccanismo d'azione/Farmacodinamica

Aprotinina, il principio attivo di Trasylol, è un inibitore delle proteasi ad ampio spettro con proprietà antifibrinolitiche. Tramite la formazione di complessi stechiometrici reversibili enzima-inibitore, l'aprotinina agisce da inibitore degli enzimi umani tripsina, plasmina, callicreina plasmatica e tissutale, con conseguente inibizione della fibrinolisi.

Inoltre, nella fase preliminare della coagulazione, l'aprotinina inibisce l'attivazione da contatto che avvia la coagulazione e promuove la fibrinolisi. Nella particolarità della situazione data dal bypass cardiopolmonare e dell'attivazione da contatto mediato dalle superfici non fisiologiche, l'ulteriore inibizione della callicreina plasmatica sembra contribuire all'effetto desiderato, che si potrebbe descrivere in linea di massima come una riduzione dei disturbi nei sistemi di coagulazione e fibrinolisi.

L'aprotinina modula la risposta infiammatoria sistemica che si verifica negli interventi con bypass cardiopolmonare. Ciò porta all'attivazione di diversi sistemi collegati tra loro (emostasi, fibrinolisi e risposta infiammatoria cellulare e ormonale). A seguito dell'inibizione di più mediatori (p. es. callicreina, plasmina e tripsina), l'aprotinina induce un'attenuazione della risposta infiammatoria, della fibrinolisi e della formazione di trombina.

L'aprotinina inibisce il rilascio di citochine nella risposta infiammatoria e mantiene l'omeostasi delle glicoproteine. L'aprotinina riduce la perdita di glicoproteine (p. es. GpIb e GpIIb/IIIa) nei trombociti e previene l'espressione di glicoproteine di adesione promotrici di infiammazione (p. es. CD11b) nei granulociti.

Negli interventi con bypass cardiopolmonare, l'aprotinina induce quindi un'attenuazione della risposta infiammatoria, che a sua volta si riflette in una minore necessità di trasfusioni ematiche allogene, un ridotto sanguinamento e una ridotta riesplorazione del mediastino alla ricerca di sanguinamenti.

Efficacia clinica

Una valutazione dei dati di tutti gli studi Bayer controllati con placebo condotti in pazienti sottoposti a CABG ha mostrato che l'incidenza degli aumenti della creatinina sierica > 0.5 % mg/dl rispetto al basale è stata statisticamente maggiore, pari al 9.0 % (185/2'047), nei pazienti in terapia con aprotinina secondo le raccomandazioni posologiche (vedere «Posologia/impiego») rispetto al 6.6 % (129/1'957) registrato nel gruppo placebo (odds ratio 1.41 [1.12–1.79]). Nella maggior parte dei casi, le disfunzioni renali registrate nel postoperatorio sono stati non gravi e reversibili. L'incidenza degli aumenti della creatinina sierica > 2.0 mg/dl rispetto al basale è stata simile (1.1 % vs. 0.8 %) nei gruppi trattati con aprotinina e con placebo (odds ratio 1.16 [0.73–1.85]) (vedere anche la rubrica «Avvertenze e misure precauzionali»).

La mortalità intraospedaliera negli studi clinici randomizzati è riassunta nella tabella sottostante.

Mortalità intraospedaliera negli studi clinici randomizzati (popolazione: tutti i pazienti CABG reclutati globalmente e valutabili per la sicurezza)

Popolazione	Aprotinina a dose piena		Placebo		Odds Ratio (IC 95 %)
	n/N	%	n/N	%	
Tutti i CABG	65/2'249	2.9	55/2'164	2.5	1.09 (0.78; 1.52)
Primo CABG	36/1'819	2.0	39/1'785	2.2	0.92 (0.62; 1.38)
CABG ripetuto	22/276	8.0	13/255	5.1	1.47 (0.75; 2.87)

Farmacocinetica

Assorbimento

Non applicabile.

Distribuzione

Dopo iniezione endovenosa si osserva una rapida distribuzione nell'intero spazio extracellulare, con conseguente riduzione iniziale della concentrazione di aprotinina plasmatica con un'emivita di 0.3-0.7 ore. Successivamente (circa 5 ore post-dose) si osserva una fase d'eliminazione terminale con un'emivita di circa 5-10 ore.

Le concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario nell'intraoperatorio sono di 175-281 KIU/ml nei pazienti trattati con aprotinina durante un intervento cardiaco secondo il seguente schema posologico: 2 milioni di KIU come dose di carico endovenosa, 2 milioni di KIU nella soluzione di adescamento, 500'000 milioni di KIU per ora di intervento per infusione endovenosa continua. Le concentrazioni plasmatiche medie allo stato stazionario nell'intraoperatorio sono di 110-164 KIU/ml in seguito alla somministrazione della metà di questo schema posologico.

Negli studi sugli animali (ratti), il legame dell'aprotinina alle proteine plasmatiche è dell'80 %. Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 20 litri e la clearance corporea totale nell'uomo di circa 40 ml/min.

Le concentrazioni di aprotinina nel siero e negli altri organi sono simili. Le concentrazioni minime sono state rilevate nel cervello, in quanto l'aprotinina praticamente non oltrepassa la barriera ematoencefalica.

Metabolismo

La scomposizione della molecola di aprotinina in peptidi più corti o amminoacidi avviene tramite attività lisosomiale nel rene.

Dopo un'iniezione di ¹³¹I-aprotinina, nei volontari sani il 25-40 % della sostanza marcata è stato escreto nell'arco di 48 ore sotto forma di metaboliti nelle urine. Tali metaboliti erano privi di attività inibitoria sugli enzimi.

Eliminazione

I reni rivestono un ruolo centrale nell'eliminazione. Trasylol si lega al margine ciliato delle cellule epiteliali dei tubuli renali prossimali e, in misura minore, a causa dell'affinità della molecola di aprotinina (basica) alle glicoproteine (acide), anche alle cartilagini. Nell'uomo, meno del 5 % dell'aprotinina attiva viene eliminata nelle urine.

Linearità/non linearità

Studi che confrontano la farmacocinetica dell'aprotinina in volontari sani, pazienti cardiaci con bypass cardiopolmonare e donne sottoposte a isterectomia fanno supporre l'esistenza di una farmacocinetica lineare lungo un intervallo di dosi da 500'000 KIU a 2 milioni di KIU.

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Donne in gravidanza

Trasylol penetra nella placenta in misura limitata. In seguito ad iniezione e.v. prima del parto, nel neonato è stato rilevato 1/10 della concentrazione ematica presente nella madre. Altri sperimentatori non hanno rilevato Trasylol nel sangue fetale in seguito all'infusione somministrata nella madre. Probabilmente, la placenta non è completamente impermeabile all'aprotinina, ma la permeazione appare molto lenta.

Disfunzioni renali

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica nei pazienti con insufficienza renale terminale. Gli studi nei pazienti con compromissione renale non hanno evidenziato alterazioni farmacocinetiche significative.

Dati preclinici

Tossicità acuta

I valori DL₅₀ misurati in seguito a somministrazione endovenosa erano di circa 2.5-6.5 milioni di KIU/kg nei topi, 2.5-5 milioni di KIU/kg nei ratti, più di 1.36 milioni di KIU/kg nei cani e di 500'000 di KIU/kg nei conigli.

In uno studio volto a determinare le probabili condizioni per l'impiego nell'uomo, i cani hanno ricevuto infusioni endovenose singole tra i 340'000 KIU/kg/die nell'arco di 4 ore e 1'360'000 KIU/kg/die nell'arco di 8 ore. Le dosi corrispondono a tre-dieci volte la dose massima raccomandata nell'uomo. Le alterazioni osservate comprendevano reazioni pseudoallergiche e degenerazione ialina da lieve a moderata nel citoplasma delle cellule epiteliali dei tubuli renali. Le alterazioni morfologiche renali non erano accompagnate da alterazioni glomerulari, tuttavia non sono risultate pienamente reversibili nell'arco di una fase di recupero di dieci giorni.

In ratti, cavie, conigli e cani, dosi elevate (> 150'000 KIU/kg) iniettate rapidamente hanno causato una riduzione della pressione arteriosa di entità variabile, risoltasi velocemente.

Tossicità per somministrazione ripetuta

Somministrazioni intraperitoneali giornaliere di aprotinina a dosi da 10'000 a 300'000 KIU/kg/die per 13 settimane hanno causato, in ratti trattati a dosi elevate, una riduzione dell'aumento ponderale, senza compromettere i parametri di funzionalità renale. Alla necropsopia, i reni evidenziavano un peso relativo elevato. Gli studi istopatologici hanno evidenziato, soprattutto ai due dosaggi più elevati (da 150'000 e 300'000 KIU/kg), la presenza di gocce e depositi ialini nei tubuli renali. Nessuna delle alterazioni osservate nei tubuli è stata valutata come permanente e non è stato riscontrato alcun danno glomerulare.

In un altro studio sui ratti, tutti i reperti patologici di chimica clinica e le alterazioni renali macro e microscopiche non erano più visibili dopo una fase di

recupero di 35 giorni, ad eccezione del peso relativo dei reni, che rimaneva aumentato nei maschi e nelle femmine trattati con la dose più alta.

Ciò consente di concludere che tutti gli effetti funzionali e morfologici sui tubuli renali erano generalmente reversibili nell'arco di 35 giorni dal termine del trattamento.

Nei cani sono stati condotti numerosi studi parenterali con somministrazione endovenosa o intraperitoneale di dosi da 5'000 a 500'000 KIU/kg/die per un periodo fino a 16 settimane. Sia negli studi sui cani sia in quelli condotti sui ratti, il principale organo bersaglio di tossicità è risultato essere l'epitelio dei tubuli renali. La reversibilità di tutti gli effetti renali (morfologici e funzionali) è stata dimostrata tramite appositi studi condotti su animali in seguito alla fase di recupero.

Mutagenicità

L'aprotinina non ha evidenziato attività mutagena né al test salmonella/microsomi né al test dei danni del DNA in *B. subtilis*.

Tossicità per la riproduzione

Negli studi condotti nel ratto, dosi giornaliere fino a 80'000 KIU/kg somministrate per via endovenosa non si sono dimostrate tossiche né per la madre, né per l'embrione, né per il feto. Dosi giornaliere fino a 100'000 KIU/kg non hanno interferito né con la crescita né con lo sviluppo della prole e dosi fino a 200'000 KIU/kg/die non sono state teratogene. Nel coniglio, dosi endovenose da 100'000 KIU/kg/die non hanno indotto tossicità materna, embrionale né fetale.

Altre indicazioni

Incompatibilità

Trasylol va considerato fundamentalmente incompatibile con altri medicinali. La somministrazione di Trasylol in infusioni miste deve essere evitata.

Il preparato è tuttavia compatibile con soluzioni di glucosio al 20 %, soluzioni di idrossietil-amido e soluzioni di Ringer lattato.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Non conservare a temperature superiori a 25 °C. Conservare il contenitore nella scatola originale per proteggere il contenuto dalla luce.

Indicazioni per la manipolazione

Soluzione limpida incolore (pH 5.0–7.0). Non utilizzare se il contenuto del flaconcino appare torbido. Usare subito dopo l'apertura.

Numero dell'omologazione

38837 (Swissmedic)

Titolare dell'omologazione

Nordic Pharma GmbH, Zurigo.

Stato dell'informazione

Ottobre 2022

27093 / 24.02.2023

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