

DENOMINATION : TRASYLOL, 500.000 UIK/50 ml, solution injectable. TRASYLOL, 1.000.000 UIK/100 ml, solution injectable.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

	Flacon de 50 ml	Flacon de 100 ml
TRASYLOL,		
Aprotinine	500.000 UIK (277,8 U.Ph.Eur.)	1.000.000 UIK (555,6 U.Ph.Eur.)
Chlorure de sodium	450 mg	900 mg
Eau pour préparation injectable q.s.p	50 ml pour un flacon	100 ml pour un flacon

**FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable. **DONNEES CLINIQUES :** Indications thérapeutiques - Syndromes hémorragiques fibrinolytiques - Prévention des risques hémorragiques fibrinolytiques en chirurgie cardiaque sous circulation extra- corporelle lorsqu'il existe un risque hémorragique élevé (ré-intervention, patient sous antiagrégants plaquettaires). Posologie et mode d'administration : Afin de prévenir le risque de réaction allergique/anaphylactique, une dose test de 1 ml (10.000 UIK) doit toujours être administrée 10 minutes avant la dose thérapeutique. En l'absence de toute réaction, le traitement pourra être débuté (cf. Mises en garde et Précautions particulières d'emploi). Chez l'adulte : \* **FIBRINOLYSE AIGUE** : 500.000 UIK (277,8 U.Ph. Eur) à 1.000.000 UIK (555,6 U.Ph.Eur) (correspondant de 50 ml à 100 ml) en injection intraveineuse lente, généralement par l'intermédiaire d'une perfusion lorsque de fortes doses sont nécessaires. \* **PREVENTION DES RISQUES HEMORRAGIQUES FIBRINOLYTIQUES EN CHIRURGIE CARDIAQUE / SOUS CIRCULATION EXTRA CORPORELLE LORSQU'IL EXISTE UN RISQUE HEMORRAGIQUE ELEVE** (ré-intervention, patients sous antiagrégants plaquettaires). - Patient à haut risque hémorragique (traitement par antiagrégants plaquettaires) : 1/ Dose de charge : 2.000.000 UIK (280 mg) (200 ml) en administration intraveineuse pendant 20 minutes dès le début de l'anesthésie. 2/ Relais de la dose de charge par une perfusion constante de 0,50 x 10<sup>6</sup> UIK/h de 500.000 UIK jusqu'à la fin de l'opération. 3/ Dose supplémentaire : 2.000.000 UIK (200 ml) sont ajoutés dans le liquide de remplissage de la pompe de la machine coeur-poumon. - Patient n'ayant pas reçu un traitement par antiagrégant plaquettaire avant l'intervention : 1/ Dose de charge : 1.000.000 UIK (140 mg) en administration par perfusion intraveineuse pendant 20 minutes dès le début de l'anesthésie et avant la sternotomie. 2/ Relais de la dose de charge par une perfusion constante de 0,25 x 10<sup>6</sup> UIK/h jusqu'à la fin de l'opération. 3/ Dose supplémentaire : 1.000.000 UIK sont ajoutés dans le liquide de remplissage de la pompe de la machine coeur-poumon. Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale. En général, la quantité totale d'aprotinine administrée au cours d'un traitement ne doit pas dépasser 7.000.000 UIK. Contre-Indications : - Allergie à l'aprotinine - Coagulation intravasculaire disséminée, sauf en cas de fibrinolyse réactionnelle majeure (CIVD). - L'utilisation de l'aprotinine est généralement déconseillée pendant la grossesse (cf. rubrique "Grossesse et Allaitement"). Mises en garde et précautions particulières d'emploi : L'aprotinine est en général bien tolérée. Il est recommandé de ne pas dépasser un débit de perfusion de 5 ml/minute pour éviter l'éventuelle survenue de nausées et vomissements. L'administration devra être réalisée chez des patients en position couchée. Comme pour tout produit d'origine protéique pouvant potentiellement provoquer des réactions allergiques/anaphylactiques, un traitement prophylactique par des antagonistes H1 et H2 par voie I.V. est fortement recommandée 15 minutes avant l'injection d'aprotinine : - chez les patients présentant des antécédents d'allergies. - lors d'une deuxième administration d'aprotinine même si la première administration a été bien tolérée. Dans tous les cas, un traitement d'urgence des réactions allergiques / anaphylactiques doit pouvoir être immédiatement disponible. Ce médicament contient (par unité de prise) : 176,92 mg de sodium pour un flacon de 50 ml : 353,85 mg de sodium pour un flacon de 100 ml : en tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict. Note complémentaire sur la nécessité d'une anticoagulation adéquate au cours d'un pontage coronarien : L'aprotinine augmente le risque de thrombose des greffons chez des patients devant subir un pontage aorto-coronarien et ne recevant pas d'anticoagulation adéquate. L'aprotinine ne doit être utilisée que si l'héparinisation peut être réalisée de façon correcte avec possibilité de surveillance. Une attention particulière doit être accordée lors de l'interprétation des différents tests et en particulier lorsque le Temps de Coagulation Activé (ACT) est utilisé. • L'ACT n'est pas un test de coagulation standard et les différentes formulations du test sont différemment affectées par la présence d'aprotinine. Le test est en outre influencé par la dilution et la température maintenue au cours de la circulation extra-corporelle (CEC). 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-célite. Indépendamment des protocoles utilisés, un ACT-célite minimal de 750 secondes ou un ACT-kaolin minimal de 480 secondes est recommandé en présence d'aprotinine. • Une autre alternative serait le dosage de l'héparinémie par une méthode de titration par la protamine, méthode qui présente l'avantage d'être non influencée par l'aprotinine. Pour déterminer la dose de charge d'héparine, cette titration par la protamine doit être réalisée avant l'administration d'aprotinine. Le complément d'héparine doit être administré en fonction de l'héparinémie obtenue. Au cours de la CEC, l'héparinémie ne doit pas être inférieure à 2,7 U/ml. Posologie d'héparine : une dose de charge d'héparine de 350 à 400 UI/kg est administrée au patient avant la canulation. Un complément est ajouté au volume d'amorçage du circuit de CEC. En cours de CEC, en fonction des résultats de l'ACT et/ou de l'héparinémie, un complément d'héparine peut être administré au patient sous forme de bolus ou de perfusion continue. Insuffisance rénale : - Une adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale. - Une altération de la fonction rénale a été décrite au cours des hypothermies profondes sous C.E.C. accompagnant les opérations de l'aorte thoracique. Dans ces cas l'aprotinine doit être utilisée avec précaution et une héparinisation appropriée doit être effectuée. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : L'aprotinine présente un effet inhibiteur dose-dépendant sur l'action des agents thrombolytiques comme la streptokinase, urokinase et l'alteplase (r-tPA). Grossesse et allaitement : **Grossesse** : 1er trimestre : les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène dans une espèce. Chez l'homme, il n'existe pas de données pertinentes sur un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de l'aprotinine lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. En conséquence, l'utilisation de l'aprotinine est déconseillée pendant la grossesse. Toutefois, la découverte d'une grossesse sous aprotinine n'en justifie pas l'interruption. 2e et 3e trimestre : l'utilisation ne peut être faite qu'en cas de fibrinolyse et/ou fibrinogénolyse aiguë primitive, en éliminant tout processus de CIVD. **Allaitement** : Aucune étude n'a été effectuée pour rechercher le passage de l'aprotinine dans le lait maternel. Cependant, dans la mesure où la biodisponibilité de l'aprotinine par voie orale est nulle, il est peu vraisemblable qu'elle soit présente chez l'enfant même si elle passe dans le lait maternel. Effets indésirables : Une administration trop rapide est parfois susceptible de provoquer nausées et vomissements. Au cours du traitement par l'aprotinine, des réactions allergiques/anaphylactiques sont possibles. Ces réactions d'hypersensibilité sont rares lors d'une première administration. Des réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques peuvent survenir chez 5% des patients ayant déjà reçu de l'aprotinine. Une étude rétrospective a montré que l'incidence des réactions allergiques/anaphylactiques à la suite d'une ré-exposition augmentait quand celle-ci a lieu au cours des 6 mois suivant une précédente administration (5% en cas de ré-exposition dans les 6 mois et 0.9% après plus de 6 mois). Cette étude suggère que l'incidence des réactions anaphylactiques sévères à l'aprotinine augmente si les patients sont ré-exposés au traitement plus de 2 fois pendant une durée de 6 mois. Même dans le cas où une seconde administration d'aprotinine a été bien tolérée, une administration ultérieure peut provoquer des réactions allergiques/anaphylactiques sévères. Les symptômes associés aux réactions allergiques/anaphylactiques sont : rougeur, urticaire, prurit, nausée, vasodilatation, hypotension, tachycardie ou bradycardie, asthme (bronchospasme), choc anaphylactique avec dans de rares cas une évolution fatale. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité pendant l'injection ou la perfusion, celle-ci doit être interrompue immédiatement et, en cas de choc, les mesures thérapeutiques habituelles doivent être instaurées. Dans deux études cliniques chez des patients ayant

subi des réinterventions de pontage aorto-coronariens, une plus grande incidence périopératoire d'infarctus du myocarde fatal/non fatal a été observée dans les groupes traités par l'aprotinine par rapport aux groupes placebo. Il a été suggéré, que ces résultats pouvaient être liés à l'inclusion d'une population à haut risque et/ou à une héparinisation inadéquate (voir note sur l'héparinisation - rubrique 4.4. « Mise en garde et précautions d'emploi »). Au cours d'une étude multicentrique chez des patients ayant subi un premier pontage aorto-coronaire, un taux plus élevé de thrombose du greffon a été observé chez les patients traités par l'aprotinine comparativement aux patients sous placebo. Cette différence entre les deux groupes n'était pas accompagnée d'une différence concernant l'incidence des infarctus du myocarde ou de la mortalité. Les résultats de cette étude ont été principalement influencés par deux centres. Dans l'un des deux centres, l'héparinisation était inadéquate tandis que dans l'autre centre la technique de préparation du greffon utilisée n'était pas standard. De plus, l'utilisation de sang prélevé sur la voie de perfusion d'aprotinine est fortement déconseillée. Quelques rares cas d'élévation transitoire de la créatinine ont été rapportés. Comme avec toute administration par voie veineuse, la survenue locale de réaction de type thrombophlébitique au point d'injection peut se produire. **Surdosage** : Les symptômes liés à un surdosage ou à une intoxication ne sont pas connus à ce jour. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES : Propriétés pharmacodynamiques**: ANTIFIBRINO-LYTIQUES / INHIBITEURS DE PROTEINASES (B02 AB 01 : sang, organes hématopoïétiques). **Origine** : L'aprotinine est un inhibiteur de certaines enzymes protéolytiques telles que la kallistéine, la trypsine, la chymotrypsine, la plasmine et quelques activateurs du plasminogène. Elle se lie non seulement aux enzymes libres mais aussi aux enzymes déjà liés à une autre molécule et dont le site actif est accessible. De cette façon, l'aprotinine inhibe à la fois la plasmine libre et le complexe plasmine-streptokinase formé comme intermédiaire lors du traitement par les thrombolytiques. **Propriétés pharmacocinétiques : Taux sériques** : La concentration plasmatique moyenne à l'état d'équilibre est de 175 à 281 U.I.K. par ml chez les patients traités selon le schéma posologique des situations à haut risque hémorragique. Elle est de 110 à 164 U.I.K. par ml quand une posologie réduite de moitié est utilisée (patients à faible risque hémorragique) (cf posologie et mode administration). En général les concentrations plasmatiques sont dose-dépendantes et la pharmacocinétique est linéaire pour des posologies comprises entre 500.000 et 2.000.000 d'U.I.K (277,8 à 1111,2 U.Ph.Eur). **Distribution** : Après injection intraveineuse, il est observé une distribution rapide de l'aprotinine dans l'espace extracellulaire. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est d'environ 20 litres. L'élimination plasmatique est bi-exponentielle caractérisée par une demi-vie initiale de 0,3 à 0,7 heure prédominante pendant les premières heures suivant l'administration. La demi-vie terminale d'élimination est d'environ 5 à 10 heures. Des concentrations tissulaires élevées sont retrouvées dans le rein. Des concentrations tissulaires moins élevées sont retrouvées dans les tissus cartilagineux. Des concentrations proches des concentrations plasmatiques sont retrouvées dans les autres organes et des concentrations très faibles dans le cerveau, l'aprotinine ne diffusant pratiquement pas dans le liquide céphalorachidien. Une très faible quantité d'aprotinine passe la barrière placentaire. **Métabolisme et excrétion** : L'aprotinine est métabolisée au niveau du rein en polypeptides courts ou en acides aminés. Chez l'homme, l'excrétion urinaire d'aprotinine sous forme active représente moins de 5% de la dose administrée. Après administration chez le volontaire sain, d'aprotinine marquée à l'iode 131, l'excrétion urinaire observée en 48 heures est de 25 à 40% sous forme de métabolites inactifs. Il n'y a pas d'étude pharmacocinétique disponible chez le sujet insuffisant rénal sévère. Les études réalisées chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ne montrent pas de modifications cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques. Il n'y a donc pas de nécessité d'adaptation posologique. La clairance corporelle totale est d'environ 40 ml/min chez l'homme. **Données de sécurité précliniques : Toxicité aiguë** : La toxicité aiguë a été étudiée par voie intraveineuse dans différentes espèces. **Toxicité par administration répétée** : L'aprotinine a

Espèces	DL50 par voie intraveineuse en U.I.K./kg
souris	2,5-6,5 millions
rat	2,5-5 millions
chien	1,36 million
lapin	0,5 million

été administrée par voie intrapéritonéale chez le rat pendant 13 semaines aux doses comprises entre 10.000 et 300.000 UIK/kg/jour. Une réduction du poids corporel des animaux soumis aux plus fortes doses, sans variation des paramètres relatifs à la fonction rénale, a été observée. Lors de l'autopsie, une augmentation du poids relatif des reins a été trouvée. Au niveau des tubules rénaux, l'examen histopathologique révèle l'existence de gouttelettes hyalines et de cylindres hyalins pour les groupes ayant reçu les 2 plus fortes doses (150.000 et 300.000 UIK/kg). Aucune modification au niveau des tubules n'a été considérée comme permanente et aucune altération des glomérules n'a été observée. Dans une

autre étude chez le rat, après une période de réversibilité de 35 jours, les variations pathologiques des paramètres cliniques enregistrées aux plans macroscopique et microscopique ne sont plus observables, excepté les variations du poids relatif (g/kg) des reins pour les mâles soumis aux plus fortes doses et pour l'ensemble des femelles. Il a été conclu que les effets au niveau du rein sont réversibles en l'espace de 35 jours après la fin du traitement. Chez le chien, de nombreuses études par voie parentérale (intraveineuse et intrapéritonéale) à des doses comprises entre 5.000 et 500.000 UIK/kg/jour ont été réalisées pour des périodes allant jusqu'à 16 semaines. Comme il a été montré chez le rat, la principale cible toxicologique chez le chien est l'épithélium des cellules des tubules rénaux. La réversibilité des effets au niveau rénal (morphologiques et fonctionnels) a été démontrée par des études spécifiques. **Etude de reproduction** : Chez le rat, une administration quotidienne d'aprotinine à des doses allant jusqu'à 80.000 U.I.K/kg n'a entraîné aucune toxicité chez les femelles gestantes, aucune embryotoxicité ni foetotoxicité. L'administration de doses allant jusqu'à 100.000 U.I.K/kg/jour n'a pas influencé la croissance ni le développement des petits. L'administration de doses de 200.000 U.I.K./kg/jour n'est pas tératogène. Chez le lapin, l'administration de doses quotidiennes de 100.000 U.I.K./kg n'ont entraîné aucun effet embryotoxique, foetotoxique ou tératogène chez les mères gestantes. **Mutagenèse** : L'aprotinine a donné une réponse négative avec le test d'AMES (sur les souches Salmonella/Microsome) et avec le test d'altération primaire de l'ADN (B.subtilis). **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Incompatibilités** : Ne pas mélanger à des médicaments à base de plasminogène, d'urokinase, d'héparine, de corticostéroïdes ou de tétracyclines, ni à des solutions nutritives contenant des acides aminés ou des émulsions huileuses. **Durée de conservation** : 4 ans. **Précautions particulières de conservation** : Le produit doit être conservé à une température ne dépassant pas + 25°C. **Nature et contenance du récipient** : 50 ml de solution en flacon (verre), muni d'un bouchon chlorobutyle siliconé ; boîte de 1. 100 ml de solution en flacon (verre), muni d'un bouchon chlorobutyle siliconé ; boîte de 1. **Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation** : Trasylyl en solution est compatible pendant 24 heures avec les solutions I.V. couramment utilisées et sa compatibilité a été vérifiée avec des solutions de chlorure de sodium, solution glucosée jusqu'à 20%, solution de Ringer lactate. Injection intraveineuse lente, généralement par l'intermédiaire d'une perfusion lorsque de fortes doses sont nécessaires. Tout flacon entamé ne devra pas être réutilisé et devra être jeté. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer Pharma SA 13 rue Jean Jaurès 92807 PUTEAUX CEDEX. **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE** : 557 222-1 : 50 ml de solution en flacon (verre); muni d'un bouchon chlorobutyle siliconé ; boîte de 1. 559 120-1 : 100 ml de solution en flacon (verre); muni d'un bouchon chlorobutyle siliconé ; boîte de 1. **DATE DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Mise sur le marché : 1991 (50 ml) 1995 (100 ml) - Renouvellement : 2005. Agréé collectivité - Réservé à l'usage hospitalier. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Mars 2002. Bayer Pharma - 13, rue Jean Jaurès - 92807 PUTEAUX Cedex Standard : 01.49.06.56.00 - Pharmacovigilance : 01.49.06.59.00 - Information médicale : 01.49.06.58.64.