

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trasylo[®] 10.000 KIE/ml – Infusionsflasche

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Beim Wirkstoff Aprotinin handelt es sich um ein hoch gereinigtes natürliches Polypeptid aus 58 Aminosäuren, das aus Rinderlungen gewonnen wird. Jeder Milliliter Aprotinin-Lösung enthält 10.000 KIE (Kallikrein Inhibitor Einheiten), entsprechend ca. 1,4 mg Aprotinin/ml.

1 Flasche Trasylo[®] zu 50 ml enthält konzentrierte Aprotinin-Lösung, entsprechend 500.000 KIE (Kallikrein Inhibitor Einheiten) in steriler und isotonischer Kochsalzlösung. 500.000 KIE (ca. 70 mg Aprotinin) entsprechend 277,78 Ph. Eur. Einheiten.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.
Klare und farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aprotinin wird prophylaktisch zur Verringerung von Blutverlust und Bluttransfusionen eingesetzt bei erwachsenen Patienten mit hohem Blutungsrisiko im Verlauf einer isolierten Bypass-Operation mit extrakorporaler Zirkulation (d. h. einer aortokoronaren Bypass-Operation die nicht mit weiteren kardiovaskulären Eingriffen kombiniert ist).

Aprotinin sollte nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens und der Risiken angewendet werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Behandlungsalternativen zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung:

Die Durchführung eines geeigneten Aprotinin-spezifischen IgG-Antikörpertests ist vor einer Behandlung mit Aprotinin in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.3).

Erwachsene:

Wegen des Risikos allergischer/anaphylaktischer Reaktionen sollte bei allen Patienten die Gabe einer 1 ml Testdosis (10.000 KIE) mindestens 10 Minuten vor der Verabreichung der Restdosis erfolgen. Bei Ausbleiben einer Reaktion auf die 1 ml Testdosis kann die therapeutische Dosis gegeben werden. H₁- und H₂-Antagonisten sollten gegebenenfalls 15 Minuten vor Gabe der Aprotinin-Testdosis verabreicht werden. In jedem Fall soll die Einleitung von Standard-notfallmaßnahmen zur Behandlung allergischer und anaphylaktischer Reaktionen sofort möglich sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Initialdosis von 1–2 Millionen KIE wird langsam als intravenöse Injektion oder Infusion über 20–30 Minuten nach dem Einleiten der Narkose und vor der Sternotomie verabreicht. Weitere 1–2 Millionen KIE sollten in das Priming-Volumen der Herz-Lun-

gen-Maschine gegeben werden. Zur Vermeidung physikalischer Inkompatibilitäten zwischen Aprotinin und Heparin bei der Zugabe zur Priming-Lösung der Pumpe muss jeder Wirkstoff während der Rezirkulation des Priming-Volumens zugegeben werden, um eine ausreichende Verdünnung vor der Zugabe der anderen Komponente sicherzustellen.

Nach der initialen Bolusinfusion folgt eine Dauerinfusion von 250.000–500.000 KIE pro Stunde bis zum Operationsende. Generell soll die Gesamtdosis bei einer Behandlung den Höchstwert von 7 Millionen KIE Aprotinin nicht überschreiten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Vorhandene klinische Erfahrung deutet darauf hin, dass bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine spezielle Dosisanpassung notwendig ist.

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Ältere Patienten

Aus der berichteten klinischen Erfahrung ergaben sich keine Hinweise auf unterschiedliche Reaktionen bei älteren Patienten.

Art der Anwendung

Aprotinin sollte über einen zentralvenösen Zugang infundiert werden. Es dürfen keine anderen Arzneimittel über denselben Zugang verabreicht werden. Bei Verwendung eines Multilumen-Zentralkatheters ist ein separater Katheter nicht erforderlich.

Aprotinin darf ausschließlich auf dem Rücken liegenden Patienten verabreicht werden und muss langsam (maximal 5–10 ml/min) als intravenöse Injektion oder als Kurzinfusion verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit einem positiven Aprotinin-spezifischen IgG-Antikörpertest haben bei Behandlung mit Aprotinin ein erhöhtes Risiko für anaphylaktische Reaktionen. Daher ist die Gabe von Aprotinin bei diesen Patienten kontraindiziert.

Falls vor der Behandlung kein Aprotinin-spezifischer IgG-Antikörpertest durchgeführt werden kann, ist die Gabe von Aprotinin bei Patienten mit Verdacht auf vorherige Exposition, einschließlich einer Exposition mit Fibrinklebern, während der letzten 12 Monate kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aprotinin darf 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.

Laborüberwachung der Antikoagulation während der extrakorporalen Zirkulation

Aprotinin ist kein Heparin-ersetzendes Arzneimittel. Es ist wichtig, eine ausreichende Antikoagulation mit Heparin während der Therapie mit Aprotinin aufrechtzuerhalten. Eine verlängerte partielle Thromboplastinzeit (PTT) und Cellit-aktivierte Gerinnungszeit (Cellit ACT) sind bei mit Aprotinin behandelten Patienten während der Operation und in den Stunden nach der Operation zu erwarten. **Daher sollte die partielle Thromboplastinzeit (PTT) nicht für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation mit Heparin verwendet werden. Bei Patienten, die während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation mit Aprotinin behandelt werden, wird eine der drei folgenden Methoden empfohlen, um eine ausreichende Antikoagulation aufrecht zu erhalten: Aktivierte Gerinnungszeit (ACT), Heparinisierung nach fixem Schema oder Heparin-Titration (siehe unten). Wenn die aktivierte Gerinnungszeit (ACT)-Methode zur Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation verwendet wird, sollte in Gegenwart von Aprotinin die Cellit ACT minimal 750 Sekunden oder die Kaolin ACT 480 Sekunden betragen, unabhängig von Einflüssen der Hämodilution und der Hypothermie.**

Zusätzliche Anmerkung zur Anwendung bei extrakorporaler Zirkulation

Bei mit Aprotinin behandelten Patienten während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation wird eine der folgenden Methoden für die Aufrechterhaltung einer ausreichenden Antikoagulation empfohlen:

- **Aktivierte Gerinnungszeit (ACT)**
Die Bestimmung der ACT ist kein standardisierter Gerinnungstest, und verschiedene Testsysteme können durch die Anwesenheit von Aprotinin unterschiedlich beeinflusst werden. Der Test wird ferner durch variierende Verdünnungseffekte und Temperaturen während einer Operation mit extrakorporaler Zirkulation beeinflusst. Es wurde beobachtet, dass die Kaolin-basierte ACT nicht im gleichen Ausmaß durch die Anwesenheit von Aprotinin verlängert wird wie die kieselerdebasierte (Cellit) ACT. Da die Methoden variieren, wird in Anwesenheit von Aprotinin empfohlen, ein Minimum von 750 Sekunden bei einer Cellit ACT oder von 480 Sekunden bei einer Kaolin ACT einzuhalten, unabhängig von Effekten der Hämodilution und der Hypothermie. Bei Fragen zur Interpretation der Testergebnisse in Anwesenheit von Aprotinin kontaktieren Sie bitte den Hersteller des ACT Systems.
- **Heparinisierung mit fixem Schema**
Eine standardisierte initiale Heparindosis wird vor der Kanülierung des Herzens appliziert. Die initiale Heparindosis einschließlich der Heparinmenge, die in das Priming-Volumen der Herz-Lungen-Maschine appliziert wird, sollte insgesamt mindestens 350 IE/kg Körpergewicht betragen. Die weitere Heparinisierung erfolgt nach einem fixen Dosierungsschema

basierend auf Patientengewicht und Dauer der extrakorporalen Zirkulation.

- Bestimmung der Heparin-Konzentration
Heparin-Konzentrationen können durch Protamin-Titration, die durch Aprotinin nicht beeinträchtigt wird, ermittelt werden. Für die Festlegung der Heparin-Anfangsdosis sollte vor der Aprotinin-Gabe zunächst die Dosis-Wirkungsbeziehung für Heparin mit Hilfe der Protamin-Titration ermittelt werden. Das Nachdosieren von Heparin sollte auf Basis der mit Protamin-Titration gemessenen Heparin-Konzentration erfolgen. Während der extrakorporalen Zirkulation sollte die Heparin-Konzentration nicht unter 2,7 E/ml (2,0 mg/kg) bzw. unter das Niveau sinken, dass vor der Aprotinin-Gabe bei der Testung der Dosis-Wirkungsbeziehung ermittelt wurde.

Nach Beendigung der kardiopulmonalen Bypass Operation sollte bei Aprotinin-behandelten Patienten die Neutralisierung des Heparins durch Protamin erfolgen. Diese basiert entweder auf einer Protamindosis, die sich aus dem Verhältnis zur Menge des verabreichten Heparins errechnet, oder sie wird durch eine Protamin-Titration kontrolliert.

Wichtig: Die Anwendung von Aprotinin ersetzt nicht eine adäquate Heparinisierung.

Transplantat-Konservierung

Aus dem Aprotinin-Infusionskatheter entnommenes Blut sollte nicht für die Transplantat-Konservierung verwendet werden.

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 (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). 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 (siehe Abschnitt 4.2). Die Gabe der Aprotinin-Testdosis soll anschließend erfolgen, wenn geeignete Einrichtungen und Ausstattungen für das Einleiten einer Akutbehandlung bei anaphylaktischen Reaktionen vorhanden sind.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Ergebnisse aktueller Beobachtungsstudien deuten darauf hin, dass durch Aprotinin Nierenfunktionsstörungen ausgelöst werden können, insbesondere bei Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung. Eine Analyse aller Placebo-kontrollierter Studien bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation (CABG) fand

bei Patienten unter Aprotinin-Therapie eine Erhöhung des Serum Kreatininwertes um > 0,5 mg/dl in Bezug auf den Ausgangswert (siehe Abschnitt 5.1). Vor Anwendung von Aprotinin ist daher die sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung bei Patienten mit bereits bestehender, eingeschränkter Nierenfunktion und bei Patienten mit Risikofaktoren (wie z. B. gleichzeitiger Behandlung mit Aminoglykosiden) 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 oben).

Mortalität

Informationen aus randomisierten klinischen Studien zur Mortalität sind im Abschnitt 5.1 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 Tranexamsäure oder Aminocapronsäure behandelten Patienten. Aufgrund verschiedener methodischer Mängel konnten die Ergebnisse der BART-Studie jedoch keine sichere Aussage über kardiovaskuläre Risiken liefern.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Aprotinin hemmt dosisabhängig die Wirkung von Thrombolytika, z. B. Streptokinase, Urokinase und Alteplase (r-tPA).

Aprotinin kann eine Nierenfunktionsstörung auslösen, besonders bei Patienten mit bereits bestehender Nierenfunktionsstörung.

Aminoglykoside sind ein Risikofaktor für Nierenfunktionsstörung.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es gibt keine adäquaten und kontrollierten Studien bei schwangeren Frauen. Tierexperimentelle Studien ergaben keinerlei Hinweise auf eine teratogene oder andere embryotoxische Wirkung von Aprotinin.

Über den gesamten Zeitraum einer Schwangerschaft darf Aprotinin nur angewendet werden, wenn der potentielle Nutzen das potentielle Risiko rechtfertigt. Im Falle von schweren Nebenwirkungen (wie z. B. anaphylaktischen Reaktionen, Herzstillstand, usw.), die eine therapeutische Gegenmaßnahme erfordern, muss eine Schädigung des Feten in Betracht gezogen und daher in die Nutzen-Risiko-Bewertung einbezogen werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Aprotinin in die Muttermilch übergeht. Da aber Aprotinin nach oraler Verabreichung nicht bioverfügbar ist, würde etwa vorhandener Wirkstoff in der Muttermilch keine Auswirkung auf das gestillte Kind haben.

Fertilität

Es gibt keine adäquaten kontrollierten Studien zur Beurteilung des Einflusses von Aprotinin auf die männliche oder weibliche Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

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.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) basierend auf Daten aller Placebo-kontrollierten klinischen Studien mit Aprotinin sind nach der Häufigkeit gemäß CIOMS III Definition geordnet (Aprotinin n = 3.817 und Placebo n = 2.682; Stand: April 2005) und werden in der Tabelle auf Seite 3 aufgeführt:

Die Häufigkeit ist dabei folgendermaßen definiert:

Häufig: $\geq 1/100$ bis $< 1/10$

Gelegentlich: $\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$

Selten: $\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$

Sehr selten: $< 1/10.000$

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

MedDRA Standard-Systemorgan-Klasse	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Immunsystems			Allergische Reaktion, Anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion	Anaphylaktischer Schock (möglicherweise lebensbedrohlich)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems				Disseminierte intravasale Gerinnung, Koagulopathie
Herzerkrankungen		Ischämische Herzkrankheit, Koronararterieller Verschluss/Thrombose, Myokardinfarkt, Perikarderguss		
Gefäßerkrankungen		Thrombose	Arterielle Thrombose (und ihre organspezifischen Manifestationen, die in lebenswichtigen Organen wie z. B. Niere, Lunge oder Gehirn auftreten können)	Lungenembolie
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Oligurie, akutes Nierenversagen, tubulo-renale Nekrose		
Allgemeine Erkrankungen oder Beschwerden am Verabreichungsort				Reaktionen an der Injektions- und Infusionsstelle, (Thrombo-)phlebitis an der Infusionsstelle

- UAW resultierend aus Berichten nach der Markteinführung sind **fettgedruckt und kursiv** in der Tabelle aufgelistet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Allergische/anaphylaktische Reaktionen treten bei Patienten mit Erstanwendung von Aprotinin selten auf. Bei wiederholter Anwendung kann die Häufigkeit von allergischen/anaphylaktischen Reaktionen bis zu 5% erreichen. Eine retrospektive Auswertung hat gezeigt, dass die Häufigkeit von allergischen/anaphylaktischen Reaktionen nach Re-Exposition innerhalb von 6 Monaten nach der erstmaligen Anwendung erhöht ist (5,0% bei Re-Exposition innerhalb von 6 Monaten und 0,9% bei Re-Exposition nach mehr als 6 Monaten). Aufgrund der retrospektiven Auswertung ist anzunehmen, dass die Inzidenz schwerer anaphylaktischer Reaktionen weiter zunimmt, wenn Patienten innerhalb von 6 Monaten mehr als zweimal mit Aprotinin behandelt werden. Selbst wenn eine zweite Applikation symptomlos vertragen wurde, kann eine nochmalige Trasylo[®]-Behandlung schwere allergische Reaktionen oder anaphylaktischen Schock auslösen, in sehr seltenen Fällen mit Todesfolge.

Symptome allergischer/anaphylaktischer Reaktionen können beinhalten:
Atemwege:
Asthma (Bronchospasmus)
Herz-Kreislauf-System:
Hypotonie
Haut und Hautanhangsgebilde:
Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria
Verdauungsapparat:
Übelkeit

Bei Auftreten allergischer Reaktionen während der Injektion oder Infusion soll die Applikation sofort abgebrochen werden. Standardnotfallmaßnahmen sind bei Bedarf einzuleiten, d. h. Adrenalin/Epinephrin, Volumensubstitution und Kortikosteroide.

Herz- und Gefäßerkrankungen

In der gepoolten Analyse aller Placebo-kontrollierten klinischen Studien betrug die Häufigkeit des von den Prüfarzten berichteten Auftretens von Myokardinfarkten (MI) 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 eine tendenziell größere Häufigkeit für das Auftreten von MI in Verbindung mit Aprotinin beobachtet, wohingegen andere Studien eine geringere Häufigkeit im Vergleich zu Placebo gezeigt haben.

Mortalität

Der Zusammenhang zwischen Mortalitätsrisiko und Aprotinin-Anwendung ist in Abschnitt 4.4 beschrieben.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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 Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Ein spezifisches Antidot existiert nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihämorrhagika, Proteinasehemmer;
ATC-Code: B02AB01.

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

Außerdem inhibiert es in der Vorphase der Gerinnung die Kontaktaktivierung, durch die sowohl die Koagulation eingeleitet als auch die Fibrinolyse begünstigt wird.

Daten aus dem globalen Pool Placebo-kontrollierter Studien zeigten bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-Operation (CABG), dass die Inzidenz erhöhter Serum-Kreatininwerte > 0,5 mg/dl über dem Ausgangswert mit 9,0% (185/2.047) in der Therapiegruppe mit Aprotinin gemäß Dosierungsempfehlung statistisch höher lag als in der Placebo-Gruppe mit 6,6% (129/1.957); die Odds-Ratio betrug 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 über den Ausgangswert war sowohl bei der Therapiegruppe mit Aprotinin gemäß Dosierungsempfehlung als auch bei der Placebo-Gruppe ähnlich (1,1% vs. 0,8%), mit einer Odds-Ratio von 1,16 (0,73 – 1,85) (siehe Abschnitt 4.4).

Die Krankenhaussterblichkeit in dem Pool randomisierter klinischer Studien ist in der Tabelle auf Seite 4 zusammengefasst.

Krankenhaussterblichkeit in dem Pool randomisierter klinischer Studien (Population: Alle global rekrutierten CABG Patienten, die für die Sicherheitsanalyse valide sind)					
Population	Voll dosis Aprotinin		Placebo		Odds Ratio (95 % KI)
	n/N	%	n/N	%	
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)

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach intravenöser Injektion erfolgt eine rasche Verteilung von Aprotinin im gesamten extrazellulären Raum, die zu einem initialen Abfall der Aprotinin-Plasmakonzentration mit einer Halbwertszeit von 0,3–0,7 Stunden führt. Zu späteren Zeitpunkten (d. h. mehr als 5 Stunden nach Gabe) gibt es eine terminale Eliminationsphase mit einer Halbwertszeit von etwa 5–10 Stunden.

Die Plazenta ist wahrscheinlich nicht ganz undurchlässig für Aprotinin, die Permeation findet jedoch sehr langsam statt.

Zum Übergang von Aprotinin in die Muttermilch liegen keine Untersuchungen vor. Da aber Aprotinin nach oraler Verabreichung nicht bioverfügbar ist, würde etwa vorhandener Wirkstoff in der Muttermilch keine Auswirkung auf das gestillte Kind haben.

Metabolismus, Elimination und Exkretion:

Der Abbau des Aprotininmoleküls zu kürzeren Peptiden oder Aminosäuren erfolgt durch lysosomale Aktivität in der Niere. Die renale Ausscheidung des aktiven Aprotinins beträgt beim Menschen weniger als 5 % der Dosis. Nach dem Erhalt einer Injektion von ¹³¹I-Aprotinin schieden gesunde Probanden innerhalb von 48 Stunden 25–40 % der markierten Substanz als Metaboliten mit dem Urin aus. Es handelte sich um inhibitorisch unwirksame Metaboliten.

Pharmakokinetische Studien bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz liegen nicht vor. Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ergaben keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik oder im Nebenwirkungsprofil. Eine spezielle Dosisanpassung ist nicht erforderlich.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Bei Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden verursachten schnell injizierte hohe Dosen (> 150.000 KIE/kg) einen Blutdruckabfall unterschiedlicher Stärke, der aber schnell abklang.

Reproduktionstoxizität

In Studien an Ratten verursachte eine tägliche i. v. Gabe von bis zu 80.000 KIE/kg keine maternale Toxizität, Embryotoxizität oder Fetotoxizität. Tägliche Dosen von bis zu 100.000 KIE/kg führten zu keiner Beeinträchtigung des Wachstums und der Entwicklung der Jungtiere und Dosen von 200.000 KIE/kg/Tag waren nicht teratogen. Tägliche i. v. Gaben von 100.000 KIE/kg bei Kaninchen lieferten keine Hinweise auf eine

maternale Toxizität, Embryotoxizität, Fetotoxizität oder Teratogenität.

Mutagenitätspotential

Aprotinin zeigte keine mutagenen Eigenschaften im Salmonellen/Mikrosom und B. subtilis DNS Schädigungstest.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Trasylo ist grundsätzlich als inkompatibel mit anderen Arzneimitteln anzusehen.

Die Applikation in Mischinfusion muss vermieden werden.

Trasylo ist aber mit folgenden Lösungen kompatibel: Glucose 20 %, Hydroxethyl-Stärke und Ringer-Lactat für bis zu 6 Stunden nach Mischung.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glasflaschen, farblos, Glas Typ 1 mit Gummiverschluss (Bromobutyl).

1 Flasche zu 50 ml enthält 500.000 KIE

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Arzneimittelzubereitungen zur parenteralen Anwendung sollten vor der Anwendung visuell auf getrübbten Inhalt oder Farbänderungen geprüft werden. Restlösungen dürfen nicht für eine spätere Verwendung aufbewahrt werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132 WT Hoofddorp
Niederlande
Tel.: +31 (0) 35 5280 400

Vertrieb:

Nordic Pharma GmbH
Fraunhoferstr. 4
D-85737 Ismaning
Tel: +49-89-88969068-0
Fax: +49-89-88969068-91
E-Mail: info@nordicpharma.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr.: 15.663

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14.04.1982/19.09.2006

10. STAND DER INFORMATION

April 2020

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt