 agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios



SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2007/14
25 de octubre de 2007

NOTA INFORMATIVA

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE APROTININA EN CIRUGÍA EXTRACORPÓREA: NUEVOS DATOS DE SEGURIDAD Y MEDIDAS ADOPTADAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, después de haber consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) considera importante informar a los profesionales sanitarios de los nuevos datos de seguridad, así como de las acciones reguladoras llevadas a cabo, en relación con la aprotinina (Trasylol®).

La aprotinina es un agente anti-fibrinolítico, inhibidor de la serina-proteasa, que se utiliza en el ámbito de la cirugía extracorpórea de derivación aorto-coronaria con la finalidad de reducir las pérdidas perioperatorias de sangre. Se encuentra autorizado en España desde el año 1995.

a) Riesgos cardiovasculares y renales

En 2006 se dieron a conocer los resultados de dos estudios que asocian a la aprotinina con riesgos de alteraciones renales (Mangano et al¹, Karkouti et al²), y cardiovasculares (Mangano et al¹). Se trata de estudios epidemiológicos en los que se examinaron los acontecimientos adversos asociados al uso de aprotinina en comparación con otros antifibrinolíticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico, también comercializados en España) en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea coronaria.

El estudio de Mangano et al, evaluó prospectivamente a 4374 pacientes de 69 hospitales de Estados Unidos, Europa y Asia. El uso de aprotinina, en comparación con el no uso de antifibrinolíticos, se asoció con un incremento de riesgo de insuficiencia renal, en particular en los pacientes con cirugía compleja (odds ratio: 2,59, IC95%: 1,36-4,95); y de un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca (odds ratio: 1,42, IC95%: 1,09-1,86). Este incremento no se observó con ácido aminocaproico ni con ácido tranexámico. Los mismos autores han publicado posteriormente el seguimiento a 5 años de los pacientes de este estudio, observándose también un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina³.

El estudio de Karkouti et al² es un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en un hospital canadiense, que muestra un mayor riesgo de disfunción renal con aprotinina en comparación con ácido tranexámico.

Los resultados de ensayos clínicos confirman la existencia de un mayor riesgo comparado con placebo de disfunción renal en los pacientes tratados con aprotinina. Así, en un meta-análisis de ensayos clínicos⁴ se estimó un riesgo relativo de 1,47 (IC95% 1,12-1,94). Sin embargo, este mismo meta-análisis no ha confirmado una asociación con insuficiencia renal grave ni con eventos cardiovasculares graves.

En este sentido, se ha argumentado que el mayor riesgo de problemas renales y cardiovasculares graves obtenidos en estudios epidemiológicos de naturaleza observacional, podría deberse a un sesgo de confusión por indicación. Es decir, que los pacientes precisamente con mayor riesgo basal de complicaciones renales o cardiovasculares fueran tratados con aprotinina en estos estudios y que, además, los métodos estadísticos de ajuste multivariante utilizados para tener en cuenta esta circunstancia, no

CORREO ELECTRÓNICO

fvigilancia@agedmed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"
C/Campezo nº 1 Edf. 8-3ª
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30 y 31
FAX: 91 822 53 36



hayan conseguido eliminar por completo el referido sesgo. Con los datos disponibles, sin embargo, no es posible conocer en qué medida este sesgo potencial explica el incremento de riesgo observado.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA revisó estos resultados y recomendó las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

- ***Restricción de la indicación a cirugía de derivación aorto-coronaria en pacientes con alto riesgo de hemorragia.***
- ***Advertencia sobre riesgo de disfunciones renales, sobre todo en pacientes con alteraciones previas de la función renal.***
- ***Se describe como una de las reacciones adversas la posibilidad de fallo renal con aprotinina.***

Nuevos estudios en marcha:

En relación con este problema de seguridad, están pendientes de conocerse los resultados finales de varios estudios.

Por un lado, se ha realizado un nuevo estudio en Estados Unidos, ya finalizado, encargado por el laboratorio titular de la autorización de comercialización⁵: Se trata de un estudio observacional de base hospitalaria cuyos resultados preliminares muestran un incremento de riesgo de insuficiencia renal, así como un incremento en la mortalidad global, en el grupo de pacientes tratados con aprotinina con respecto a los pacientes tratados con otros anti-fibrinolíticos o con respecto a pacientes no tratados.

Por otro lado, se está realizando un ensayo clínico multicéntrico en Canadá coordinado por un grupo de investigadores de la Universidad de Ottawa⁶. Prevé la inclusión de 2970 pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea en el que los pacientes son asignados para recibir aleatoriamente aprotinina, ácido amino-caproico, o ácido tranexámico. La AEMPS ha tenido conocimiento de la interrupción de la inclusión de pacientes en este ensayo clínico al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina (riesgo relativo 1,5) con una significación estadística ($p=0.06$) cercana a los límites de significación convencionales. Los resultados finales no se conocerán hasta pasadas unas semanas, de lo cual se informará oportunamente.

b) Riesgo de reacciones anafilácticas graves

La aprotinina es un polipéptido natural que se obtiene de pulmón bovino. La posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia es un riesgo reconocido de este medicamento, con una incidencia que, en caso de administración repetida, puede llegar a ser del 5%. En este sentido, se ha venido administrando una dosis de prueba de aprotinina, previa a la intervención quirúrgica, con el fin de identificar a los pacientes a riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, de acuerdo con los datos aportados por los sistemas de notificación espontánea en todo el mundo, incluyendo los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, se ha constatado que, en relación con la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves:

- Continúan notificándose casos con desenlace mortal por reacciones de hipersensibilidad con aprotinina.
- Una proporción de los casos graves lo fueron tras la administración de la propia dosis de prueba, incluyendo casos mortales. En otros casos la reacción ocurrió después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba.
- La mayor parte de los pacientes habían sido expuestos aprotinina en los meses anteriores. Aunque la mayoría de los casos de anafilaxis ocurren en la re-exposición en los primeros 12



meses, se han observado casos transcurrido más de un año, y hay comunicados casos incluso en pacientes que recibían por primera vez el medicamento.

Como consecuencia, el grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA ha propuesto incluir las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

- ***En todos los pacientes, antes de administrar aprotinina:***
 - Deberá realizarse una determinación de anticuerpos IgG específicos a la aprotinina.
 - Debe administrarse la dosis de prueba de aprotinina exclusivamente en quirófano y con los pacientes intubados.
- ***Está contraindicada la administración de aprotinina a los pacientes:***
 - Con resultado positivo de anticuerpos IgG específicos
 - Que puedan haber estado expuestos a este fármaco en los últimos 12 meses cuando no sea posible determinar los anticuerpos IgG específicos antes de la administración de aprotinina.
- ***En todos los pacientes previamente tratados con productos que contienen aprotinina*** (incluso selladores de fibrina de administración local que contienen aprotinina, como Tissucol Duo®) *su administración requiere una valoración estricta de la relación riesgo/beneficio.*

La AEMPS considera necesario que los profesionales tengan en cuenta los datos aportados y así como las medidas adoptadas con el fin de conseguir una utilización segura y eficaz de la aprotinina.

Se puede obtener información más detallada a este respecto en la [ficha técnica actualizada de Trasylol®](#), la cual puede consultarse junto a esta nota informativa en la página web de la AEMPS.

La AEMPS seguirá analizando la nueva información que aparezca a este respecto, en el caso de que se adopten nuevas medidas o que nuevos datos así lo aconsejen, informará puntualmente a los profesionales sanitarios.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

EL SUBDIRECTOR GENERAL
DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Fdo: Emilio Vargas Castrillón



REFERENCIAS:

1. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65
2. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in high transfusion-risk cardiac surgery. *Transfusión* 2006;46:327-38
3. Mangano DT et al. Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA*. 2007;297:471-479.
4. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 2007 Jun 5;115(22):2801-13.
5. FDA Public Health Advisory. Aprotinin Injection (marketed as Trasylol). September 29, 2006 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin20060929.htm>).
6. Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population - the BART study - ISRCTN:15166455 (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455>).

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Trasylo1, solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

	50 ml	1 ml
Solución concentrada de aprotinina (DCI), correspondiente a	500.000 K.I.U ¹ (=277,8 U.F.E.) ²	10.000 K.I.U ¹ (=5,56 U.F.E.) ²
Cloruro de sodio	450 mg	9 mg
Agua para inyectables c.s.p.	50 ml	1 ml

¹KIU: Unidades inhibidoras de la calicreína.

²UFE: U. F. Eur.: Unidad Farmacopea Europea.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Trasylo1 está indicado en uso profiláctico para reducir la pérdida y la transfusión de sangre en pacientes que van a ser sometidos a *bypass* cardiopulmonar durante la cirugía de *bypass* coronario y que presentan un riesgo elevado de sangrado o de transfusión.

4.2 Posología y forma de administración

Antes de administrar Trasylo1 deberá realizarse en todos los pacientes una determinación de anticuerpos IgG específicos a la aprotinina (ver sección **4.3 Contraindicaciones**)

En general, para pacientes adultos se recomienda la siguiente pauta terapéutica: Debido al riesgo de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad, debe administrarse siempre una dosis de prueba de 1 ml (10.000 KIU), por lo menos 10 minutos antes de la dosis terapéutica. Después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba puede administrarse la dosis terapéutica. Puede administrarse un antagonista H₁ y un antagonista H₂ 15 minutos antes de la dosis de prueba de aprotinina. En cualquier caso, deberá poder disponerse de las medidas terapéuticas de emergencia estándar para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad (ver sección **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

En general, la cantidad total de aprotinina administrada por curso de tratamiento no debe exceder de 7 millones de KIU.

Forma de administración

Todas las dosis de aprotinina deben administrarse a través de una línea venosa central independiente. No deben administrarse otros medicamentos por esta línea.

Trasylol sólo debe ser administrado en pacientes en posición supina y lentamente (máximo 5-10 ml/min), en inyección intravenosa o en infusión de corta duración.

Se inicia con una dosis de 1-2 millones de KIU administrada por inyección intravenosa lenta o perfusión durante 20-30 minutos, después de la inducción anestésica y previa a la esternotomía. A continuación deben añadirse otros 1-2 millones de KIU a la bomba de corazón pulmón artificial.

Para evitar la incompatibilidad física entre aprotinina y heparina en la solución de cebado de la bomba, éstas deben añadirse por separado durante la recirculación de cebado de ésta para asegurar su dilución adecuada antes de añadir el otro componente.

El bolus-infusión inicial es seguido por la administración de una infusión continua de 250.000-500.000 KIU por hora hasta el final de la intervención quirúrgica.

Insuficiencia renal: La experiencia clínica obtenida hasta la fecha indica que en caso de disminución de la función renal, no es necesario un ajuste de la dosis.

Uso pediátrico: No se ha establecido la eficacia y seguridad de este medicamento en niños o en adolescentes.

Uso en ancianos: La experiencia clínica hasta la fecha no ha revelado diferencias en la respuesta al tratamiento de los pacientes ancianos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la aprotinina.

Los pacientes con resultado positivo en la prueba de determinación de anticuerpos IgG específicos a la aprotinina tienen un mayor riesgo de padecer una reacción anafiláctica al ser tratados con aprotinina, por lo que en estos pacientes está contraindicada su administración.

Cuando no sea posible realizar una determinación de los anticuerpos IgG específicos de la aprotinina antes de administrar el tratamiento, la administración de aprotinina a los pacientes que se sospecha que pueden haber estado expuestos a este fármaco en los últimos 12 meses está contraindicada.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Durante el embarazo, Trasylol sólo debe utilizarse cuando se considere necesario tras una estricta valoración de la relación riesgo/beneficio (ver sección **4.6 Embarazo y lactancia**).

Reacciones de hipersensibilidad: La administración de Trasylol a pacientes previamente tratados con aprotinina (incluso selladores de fibrina que contienen aprotinina) requiere una valoración estricta de la relación riesgo/beneficio, ya que puede producirse una reacción alérgica (ver secciones **4.3 Contraindicaciones** y **4.8 Reacciones Adversas**).

Aunque la mayoría de los casos de anafilaxis ocurren en la re-exposición en los primeros 12 meses, se han observado casos aislados de anafilaxis en la re-exposición más allá de los 12 meses.

Durante el tratamiento con aprotinina debe disponerse de las medidas terapéuticas de emergencia para el tratamiento de las reacciones alérgicas y de hipersensibilidad.

Los pacientes que van a ser tratados con aprotinina deben recibir antes una dosis de prueba para valorar la posibilidad de que se produzca una reacción alérgica (ver también **Método de administración**). Antes de administrar la dosis de prueba de aprotinina, los pacientes deberán ser intubados, teniendo disponible el equipo necesario para una canulación rápida. La dosis de prueba deberá administrarse exclusivamente en quirófano.

Se debe administrar primero una dosis de prueba de 1 ml (10.000 KIU) de Trasylol a todos los pacientes, con un tiempo de observación de al menos 10 minutos antes de administrar la dosis de carga (ver sección **4.2 Posología y Forma de administración**). Puede administrarse un antagonista H₁ y un antagonista H₂ 15 minutos antes de la administración de la dosis de prueba de Trasylol.

Sin embargo, incluso después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba, la dosis terapéutica puede producir una reacción anafiláctica. Si ello ocurriera, deberá interrumpirse inmediatamente la infusión de aprotinina y aplicar el tratamiento de urgencia habitual en caso de anafilaxis.

Alteraciones renales: los resultados de recientes estudios observacionales indican que la aprotinina puede desencadenar una disfunción renal, especialmente en pacientes que ya presentan una disfunción renal previa. El análisis del conjunto de los estudios controlados con placebo en pacientes sometidos a *bypass* coronario (CABG) mostró un aumento de los valores de la creatinina sérica > 0,5 mg/dl respecto al valor inicial en los pacientes tratados con aprotinina (ver sección **5.1 Propiedades farmacodinámicas**). Por ello, se recomienda una cuidadosa consideración del balance beneficio/riesgo antes de administrar aprotinina a pacientes con un deterioro preexistente de la función renal o que presentan factores de riesgo (como tratamiento simultáneo con aminoglucósidos).

En una comparación con controles históricos apareados por edad, se ha observado un aumento de insuficiencia renal y de la mortalidad en pacientes tratados con aprotinina y sometidos a *bypass* cardiopulmonar con paro circulatorio por hipotermia profunda durante la intervención de la aorta torácica. En estos casos, Trasylol deberá administrarse con especial cautela. Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada con heparina (ver a continuación *Nota adicional*).

Nota adicional sobre la utilización en cirugía cardiovascular con circulación extracorpórea

Para mantener una anticoagulación adecuada en los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar y tratados con Trasylol se recomienda seguir uno de los métodos siguientes:

1) Tiempo de coagulación activado (TCA):

El TCA no es un test de la coagulación estandarizado y sus diferentes variantes se ven influenciadas por la presencia de aprotinina. Además, el test se ve afectado por el efecto variable de la dilución y por la temperatura experimentada durante el *bypass* cardiopulmonar. Con la aprotinina, se ha observado que los TCAs determinados utilizando caolín como agente de activación por contacto no aumentan en la misma proporción que los TCAs determinados con tierra de diatomeas (celite). Aunque los protocolos varían, en presencia de aprotinina se recomienda un TCA-celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA-caolín mínimo de 480 segundos, independientemente de los efectos de la hemodilución e hipotermia. Es aconsejable consultar con el fabricante del test del TCA cómo interpretar el ensayo en presencia de aprotinina.

2) Dosificación fija de heparina:

La dosis de carga estándar de heparina, administrada antes de la canulación cardíaca, más la cantidad de heparina añadida al volumen de cebado del circuito de *bypass* cardiopulmonar, debe ser por lo menos de 350 UI/kg. Se debería administrar heparina adicional a dosis fija en función del peso del paciente y duración del *bypass* cardiopulmonar.

3) Determinación de los niveles de heparina:

Para determinar los niveles de heparina puede utilizarse el método de la protamina, ya que la aprotinina no interfiere con este método. Antes de administrar la aprotinina, se debe determinar la dosis respuesta a la heparina mediante titulación con protamina y así determinar la dosis de carga de heparina. Se administrará la heparina adicional en función de los niveles de heparina determinados mediante este método. Los niveles de heparina durante

el bypass no deben caer por debajo de 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) o por debajo del nivel indicado por la prueba dosis-respuesta de la heparina, realizada antes de la administración de aprotinina.

En los pacientes tratados con Trasylol, la neutralización de la heparina por protamina después del bypass cardiopulmonar se basará en una relación establecida según la cantidad de heparina administrada, o bien se controlarán mediante titulación con protamina.

Importante: Trasylol no es un agente ahorrador de heparina.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

La aprotinina presenta un efecto inhibitor dosis-dependiente de la acción de los agentes trombolíticos, p.ej., estreptoquinasa, alteplasa (r-tPA) y uroquinasa.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo:

No hay datos clínicos disponibles en mujeres embarazadas.

Sólo se administrará aprotinina durante el embarazo cuando el beneficio potencial justifique el riesgo. En caso de reacciones adversas graves (por ejemplo, reacción anafiláctica, paro cardíaco, etc.) con sus consiguientes medidas terapéuticas, deberá tenerse en cuenta el daño al feto en la evaluación riesgo/beneficio.

Lactancia:

No se dispone de estudios sobre el uso de Trasylol durante la lactancia.

Tampoco se dispone de estudios sobre el paso de Trasylol a la leche materna. Sin embargo, dado que la biodisponibilidad de la aprotinina tras la administración oral es prácticamente nula, la cantidad de fármaco que pudiera contener la leche materna no tendrá ningún efecto sobre el lactante.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

No procede.

4.8 Reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas son raras en pacientes que no han sido tratados previamente con aprotinina. En caso de administración repetida, la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia puede llegar a ser del 5%. En un estudio retrospectivo se ha observado que la incidencia de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia tras una nueva administración aumenta cuando ésta se realiza dentro de los 6 meses siguientes a la administración inicial (5,0% para una nueva administración antes de transcurridos 6 meses y del 0,9% cuando se administra con posterioridad a 6 meses). Un estudio retrospectivo sugiere que la incidencia de reacciones anafilácticas graves a la aprotinina puede aumentar en mayor proporción si los pacientes son tratados nuevamente con este fármaco en más de dos ocasiones en un período de 6 meses. Aunque se haya tolerado bien una segunda administración de aprotinina, los tratamientos posteriores pueden producir reacciones de hipersensibilidad o anafilácticas graves o shock anafiláctico que en casos excepcionales puede resultar fatal. (**ver también sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**).

Los síntomas de reacciones de hipersensibilidad/anafilácticas pueden incluir:

Sistema respiratorio: asma (broncoespasmo)

Sistema cardiovascular: hipotensión

Piel y anejos: prurito, erupción cutánea, urticaria

Sistema digestivo: náusea

Si ocurrieran reacciones de hipersensibilidad durante el proceso de inyección o infusión, este deberá ser interrumpido inmediatamente. En tales casos, puede ser preciso un tratamiento de emergencia, p.ej., administración inmediata de adrenalina, restauración del volumen y corticoides.

Sistema cardiovascular:

En el análisis agrupado de los estudios clínicos controlados con placebo en pacientes sometidos a cirugía de bypass aortocoronario, no se detectaron diferencias significativas en la incidencia de infarto de miocardio (IM) referida por el investigador, entre los pacientes tratados con aprotinina y los pacientes tratados con placebo (5,8% frente al 4,8%; aprotinina n = 3817 y placebo n = 2682; fecha: abril de 2005).

Aunque en algunos estudios se ha observado una tendencia a un aumento de la incidencia de IM asociado a la aprotinina, en otros se ha observado una incidencia inferior en comparación con el placebo.

En un estudio multicéntrico en pacientes sometidos a una cirugía de bypass aortocoronario, se produjo un aumento del riesgo de cierre del injerto (oclusión coronaria) en los pacientes tratados con aprotinina, en comparación con los pacientes que recibieron placebo. Este resultado se vio influenciado de forma negativa, principalmente por dos centros. Los subanálisis demostraron claramente que, en un centro, el aspecto principal fue una heparinización inadecuada, mientras que, en el otro, se había utilizado una técnica de conservación de injertos no estándar. Además de las instrucciones sobre heparinización (ver nota en la sección 4.3 Precauciones de empleo), hay que rechazar claramente la práctica de utilizar sangre de la línea central de infusión de aprotinina. En este estudio no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en cuanto a la incidencia de infartos de miocardio o de muertes.

Las reacciones adversas descritas a continuación se basan en todos los estudios clínicos de aprotinina controlados con placebo y se clasifican según las categorías de frecuencia CIOMS III (aprotinina n = 3817 y placebo n = 2682, a fecha abril de 2005).

Descripción Clínica	Frecuentes ≥1/100, <1/10	Poco frecuentes ≥1/1000, <1/100	Raras ≥1/10.000, <1/1000	Muy raras <1/10.000
Trastornos generales y del lugar de administración				
Reacciones en el lugar de la administración				Reacciones en la zona de inyección/perfusión Tromboflebitis en la zona de perfusión
Trastornos Cardíacos				
Trastornos del miocardio		Isquemia miocárdica Oclusión/Trombosis coronaria Infarto de miocardio		
Derrame pericárdico		Derrame pericárdico		
Trastornos vasculares				
Embolia y trombosis		Trombosis	Trombosis arterial (y sus manifestaciones organoespecíficas en órganos vitales como riñón, pulmón o cerebro)	
Trastornos del sistema inmunológico				
Reacciones de hipersensibilidad aguda			Reacción alérgica Reacción anafiláctica/ anafilactoide	
Trastornos renales y urinarios				
Disfunción renal		Oliguria Insuficiencia renal aguda Necrosis tubular renal		

Otras reacciones adversas recogidas en los informes post-comercialización (n = 584 informes; fecha: abril de 2005) han sido las siguientes: embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada, coagulopatía, shock anafiláctico (potencialmente mortal).

4.9 Sobredosificación

No se dispone de información relativa a la sobredosificación.

No existe antídoto específico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Código ATC: B 02 AB 01

La aprotinina es un inhibidor de proteasas de amplio espectro con propiedades antifibrinolíticas. Mediante la formación de complejos inhibidores enzimáticos estequiométricamente reversibles, la aprotinina actúa como inhibidor de la tripsina humana, de la plasmina, de la calicreína plasmática y de la calicreína tisular, por lo que inhibe la fibrinólisis.

Los datos de Bayer respecto al conjunto global de estudios controlados con placebo en pacientes sometidos a bypass coronario (CABG) muestran que la incidencia de elevaciones de la creatinina sérica $> 0,5$ mg/dl sobre los valores previos al tratamiento fue estadísticamente superior en el grupo de dosis completa de aprotinina: 9,0 % (185/2.047) en comparación con en el grupo placebo: 6,6 % (129/1.957) con un riesgo relativo de 1.41 (1,12-1,79). En la mayoría de los casos, la disfunción renal postoperatoria fue no grave y reversible. La incidencia de elevaciones de creatinina sérica $> 2,0$ mg/dl sobre el valor inicial en el grupo de dosis completa de aprotinina y en el de placebo fue similar (1,1 % frente a 0,8 %), con un riesgo relativo de 1,16 (0,73-1,85) (ver sección 4.4).

La aprotinina también inhibe la activación de la fase de contacto de la coagulación que inicia tanto la coagulación como estimula la fibrinólisis

Los efectos del uso de la aprotinina en la cirugía con bypass cardiopulmonar (CBP) incluye una reducción de la respuesta inflamatoria que se traduce en una menor necesidad transfusional de sangre alogénica, reducción del sangrado y una menor re-exploración del mediastino para detectar posibles sangrados.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de una infusión intravenosa, la aprotinina se distribuye rápidamente en todo el espacio extracelular, produciéndose una disminución inicial de la concentración plasmática de aprotinina, con un $t_{1/2}$ de 0,3-0,7 h. A partir de las 5 horas de la administración, en la fase de eliminación terminal, la $t_{1/2}$ es de 5-10 horas, aproximadamente.

Probablemente la placenta no es totalmente impermeable a la aprotinina, pero la permeabilidad parece producirse de forma lenta.

Metabolismo, eliminación y excreción

La aprotinina se metaboliza dando lugar a péptidos de cadena mas corta o aminoácidos por actividad lisosomal en el riñón. En el hombre, la excreción urinaria de aprotinina activa representa menos del 5% de la dosis. Tras la administración de inyecciones de ^{131}I -aprotinina a voluntarios sanos, estos excretaron el 25-40% de la sustancia marcada en la orina en forma de metabolitos, dentro de las 48 horas.

No se dispone de estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal terminal. Los estudios en pacientes con la función renal deteriorada no revelaron alteraciones farmacocinéticas clínicamente significativas ni reacciones adversas evidentes, por lo que no se precisa ajuste de la dosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad



Toxicidad aguda

La administración de dosis altas (>150.000 KIU/kg) mediante inyección rápida a ratas, cobayas y perros produjo una caída de la presión arterial de magnitud variable que se recuperó rápidamente.

Toxicidad de la reproducción

Estudios en ratas con administración intravenosa de dosis de hasta 80.000 KIU/kg no produjeron toxicidad materna, embriotoxicidad ni fetotoxicidad. Dosis diarias de hasta 100.000 KIU/kg no interfirieron con el crecimiento y desarrollo de las crías, y la dosis de 200.000 KIU/kg/día no fueron teratogénicas. En conejos, dosis intravenosas diarias de 100.000 KIU/kg no evidenciaron toxicidad materna, embriotoxicidad, fetotoxicidad ni teratogenia.

Potencial mutagénico

En el sistema de reparación del DNA empleando *Salmonella*/microsomos y *Bacillus subtilis*, la aprotinina dio una respuesta mutagénica negativa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Relación de excipientes

Cloruro de sodio

Agua para inyectables

6.2 Incompatibilidades

En principio, Trasyolol es incompatible con otros fármacos. Deberá evitarse la administración conjunta de Trasyolol con otras infusiones.

No obstante, el producto es compatible con las soluciones de glucosa al 20%, solución de hidroxietil-almidón y solución Ringer lactato.

6.3 Período de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

Frascos de vidrio transparente tipo II con 500.000 KIU en 50 ml de solución isotónica estéril.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

No utilizar el contenido del frasco si éste aparece turbio o contiene partículas visibles.

Desechar la porción no utilizada.

7. NOMBRE O RAZÓN SOCIAL Y DOMICILIO PERMANENTE O SEDE SOCIAL DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

QUÍMICA FARMACÉUTICA BAYER, S.A.

Pau Claris, 196

08037 - Barcelona

8. FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN DE LA FICHA TÉCNICA

Septiembre de 2007

MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO

Agencia Española de
Medicamentos y
Productos Sanitarios

Data: 29/10/2007

Referència: 2007091

TM

NOTA INFORMATIVA

Riscos associats a l'ús d'APROTININA en cirurgia extracorpòria: noves dades de seguretat i mesures adoptades.

Tipus d'alerta: **Seguretat**

Tipus de producte: **Medicament**

Destinataris:

* Acadèmia de Ciències Mèdiques de Catalunya i Balears * Centre de Farmacovigilància de Catalunya * Col·legis de farmacèutics * Col·legis d'infermeria * Col·legis de metges * Direcció mèdica dels centres hospitalaris * Dipòsits de medicaments intrahospitalaris * Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries (CatSalut) * Regions sanitàries (CatSalut) * Sanitat Respon * CedimCat * Serveis territorials del Dept. de Salut * Serveis de farmàcia hospitalària * Subd. Gral. Avaluació i Inspecció Sanitària del Dept. Salut *

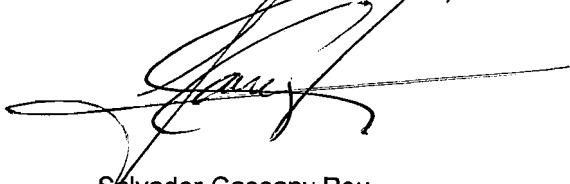
La Subdirecció General de Medicaments d'Ús Humà de l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) ha emès la nota informativa que us adjuntem, en relació a noves dades de seguretat disponibles i accions reguladores que s'han adoptat en relació amb l'ús d'APROTININA, i:

- . Possibles riscos cardiovasculars i renals
- . Risc d'aparició de reaccions anafilàctiques greus.

L'APROTININA és un agent anti-fibrinolític que s'utilitza en l'àmbit de la cirurgia extracorpòria de derivació aorto-coronària per tal de reduir les pèrdues perioperatòries de sang. A l'Estat espanyol està autoritzat des de l'any 1995 amb el nom comercial de TRASYLOL®.

Us enviem aquesta informació per tal que en tingueu coneixença i pugueu fer-ne la difusió escaient dins del vostre àmbit competencial per tal que els professionals sanitaris implicats en l'ús d'APROTININA puguin adoptar les recomanacions que s'hi indiquen.

Aquesta informació també està disponible en format electrònic al web del Departament de Salut (www.gencat.net/salut als apartats de: professionals/farmàcia/farmacovigilància/comunicacions de riscos associades als medicaments).



Salvador Cassany Pou
Cap de servei de Control Farmacèutic i Productes Sanitaris



MINISTERIO
DE SANIDAD
Y CONSUMO



agencia española de
medicamentos y
productos sanitarios

25 001 2007

SUBDIRECCIÓN GENERAL
DE MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

33444

COMUNICACIÓN SOBRE RIESGOS DE MEDICAMENTOS PARA PROFESIONALES SANITARIOS

Ref: 2007/14
25 de octubre de 2007

NOTA INFORMATIVA

RIESGOS ASOCIADOS AL USO DE APROTININA EN CIRUGÍA EXTRACORPÓREA: NUEVOS DATOS DE SEGURIDAD Y MEDIDAS ADOPTADAS

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, después de haber consultado al Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano (CSMH) considera importante informar a los profesionales sanitarios de los nuevos datos de seguridad, así como de las acciones reguladoras llevadas a cabo, en relación con la aprotinina (Trasylo1®).

La aprotinina es un agente anti-fibrinolítico, inhibidor de la serina-proteasa, que se utiliza en el ámbito de la cirugía extracorpórea de derivación aorto-coronaria con la finalidad de reducir las pérdidas perioperatorias de sangre. Se encuentra autorizado en España desde el año 1995.

a) Riesgos cardiovasculares y renales

En 2006 se dieron a conocer los resultados de dos estudios que asocian a la aprotinina con riesgos de alteraciones renales (Mangano et al¹, Karkouti et al²), y cardiovasculares (Mangano et al¹). Se trata de estudios epidemiológicos en los que se examinaron los acontecimientos adversos asociados al uso de aprotinina en comparación con otros antifibrinolíticos (ácido aminocaproico, ácido tranexámico, también comercializados en España) en pacientes sometidos a cirugía extracorpórea coronaria.

El estudio de Mangano et al, evaluó prospectivamente a 4374 pacientes de 69 hospitales de Estados Unidos, Europa y Asia. El uso de aprotinina, en comparación con el no uso de antifibrinolíticos, se asoció con un incremento de riesgo de insuficiencia renal, en particular en los pacientes con cirugía compleja (odds ratio: 2,59, IC95%: 1,36-4,95); y de un incremento de riesgo de infarto agudo de miocardio o insuficiencia cardíaca (odds ratio: 1,42, IC95%: 1,09-1,86). Este incremento no se observó con ácido aminocaproico ni con ácido tranexámico. Los mismos autores han publicado posteriormente el seguimiento a 5 años de los pacientes de este estudio, observándose también un mayor riesgo de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina³.

El estudio de Karkouti et al² es un estudio de cohorte retrospectivo, realizado en un hospital canadiense, que muestra un mayor riesgo de disfunción renal con aprotinina en comparación con ácido tranexámico.

Los resultados de ensayos clínicos confirman la existencia de un mayor riesgo comparado con placebo de disfunción renal en los pacientes tratados con aprotinina. Así, en un meta-análisis de ensayos clínicos⁴ se estimó un riesgo relativo de 1,47 (IC95% 1,12-1,94). Sin embargo, este mismo meta-análisis no ha confirmado una asociación con insuficiencia renal grave ni con eventos cardiovasculares graves.

En este sentido, se ha argumentado que el mayor riesgo de problemas renales y cardiovasculares graves obtenidos en estudios epidemiológicos de naturaleza observacional, podría deberse a un sesgo de confusión por indicación. Es decir, que los pacientes precisamente con mayor riesgo basal de complicaciones renales o cardiovasculares fueran tratados con aprotinina en estos estudios y que, además, los métodos estadísticos de ajuste multivariante utilizados para tener en cuenta esta circunstancia, no

CORREO ELECTRÓNICO

fv/gilanca@agemed.es

Parque Empresarial "Las Mercedes"
C/Campezo nº 1 Edif. 8-3ª
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30 y 31
FAX: 91 822 53 36



hayan conseguido eliminar por completo el referido sesgo. Con los datos disponibles, sin embargo, no es posible conocer en qué medida este sesgo potencial explica el incremento de riesgo observado.

El grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA revisó estos resultados y recomendó las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

- *Restricción de la indicación a cirugía de derivación aorto-coronaria en pacientes con alto riesgo de hemorragia.*
- *Advertencia sobre riesgo de disfunciones renales, sobre todo en pacientes con alteraciones previas de la función renal.*
- *Se describe como una de las reacciones adversas la posibilidad de fallo renal con aprotinina.*

Nuevos estudios en marcha:

En relación con este problema de seguridad, están pendientes de conocerse los resultados finales de varios estudios.

Por un lado, se ha realizado un nuevo estudio en Estados Unidos, ya finalizado, encargado por el laboratorio titular de la autorización de comercialización⁵: Se trata de un estudio observacional de base hospitalaria cuyos resultados preliminares muestran un incremento de riesgo de insuficiencia renal, así como un incremento en la mortalidad global, en el grupo de pacientes tratados con aprotinina con respecto a los pacientes tratados con otros anti-fibrinolíticos o con respecto a pacientes no tratados.

Por otro lado, se está realizando un ensayo clínico multicéntrico en Canadá coordinado por un grupo de investigadores de la Universidad de Ottawa⁶. Prevé la inclusión de 2970 pacientes sometidos a cirugía cardíaca extracorpórea en el que los pacientes son asignados para recibir aleatoriamente aprotinina, ácido amino-caproico, o ácido tranexámico. La AEMPS ha tenido conocimiento de la interrupción de la inclusión de pacientes en este ensayo clínico al encontrarse un incremento de riesgo de mortalidad en el brazo de aprotinina (riesgo relativo 1,5) con una significación estadística ($p=0.06$) cercana a los límites de significación convencionales. Los resultados finales no se conocerán hasta pasadas unas semanas, de lo cual se informará oportunamente.

b) Riesgo de reacciones anafilácticas graves

La aprotinina es un polipéptido natural que se obtiene de pulmón bovino. La posibilidad de aparición de reacciones de hipersensibilidad/anafilaxia es un riesgo reconocido de este medicamento, con una incidencia que, en caso de administración repetida, puede llegar a ser del 5%. En este sentido, se ha venido administrando una dosis de prueba de aprotinina, previa a la intervención quirúrgica, con el fin de identificar a los pacientes a riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, de acuerdo con los datos aportados por los sistemas de notificación espontánea en todo el mundo, incluyendo los casos notificados al Sistema Español de Farmacovigilancia, se ha constatado que, en relación con la aparición de reacciones de hipersensibilidad graves:

- Continúan notificándose casos con desenlace mortal por reacciones de hipersensibilidad con aprotinina.
- Una proporción de los casos graves lo fueron tras la administración de la propia dosis de prueba, incluyendo casos mortales. En otros casos la reacción ocurrió después de la administración satisfactoria de la dosis de prueba.
- La mayor parte de los pacientes habían sido expuestos aprotinina en los meses anteriores. Aunque la mayoría de los casos de anafilaxis ocurren en la re-exposición en los primeros 12



meses, se han observado casos transcurrido más de un año, y hay comunicados casos incluso en pacientes que recibían por primera vez el medicamento.

Como consecuencia, el grupo de trabajo de Farmacovigilancia de la EMEA ha propuesto incluir las siguientes modificaciones en las condiciones de uso del medicamento, que han sido adoptadas por la AEMPS:

- ***En todos los pacientes, antes de administrar aprotinina:***
 - Deberá realizarse una determinación de anticuerpos IgG específicos a la aprotinina.
 - Debe administrarse la dosis de prueba de aprotinina exclusivamente en quirófano y con los pacientes intubados.
- ***Está contraindicada la administración de aprotinina a los pacientes:***
 - Con resultado positivo de anticuerpos IgG específicos
 - Que puedan haber estado expuestos a este fármaco en los últimos 12 meses cuando no sea posible determinar los anticuerpos IgG específicos antes de la administración de aprotinina.
- ***En todos los pacientes previamente tratados con productos que contienen aprotinina (incluso selladores de fibrina de administración local que contienen aprotinina, como Tissucol Duo®) su administración requiere una valoración estricta de la relación riesgo/beneficio.***

La AEMPS considera necesario que los profesionales tengan en cuenta los datos aportados y así como las medidas adoptadas con el fin de conseguir una utilización segura y eficaz de la aprotinina.

Se puede obtener información más detallada a este respecto en la ficha técnica actualizada de Trasylol®, la cual puede consultarse junto a esta nota informativa en la página web de la AEMPS.

La AEMPS seguirá analizando la nueva información que aparezca a este respecto, en el caso de que se adopten nuevas medidas o que nuevos datos así lo aconsejen, informará puntualmente a los profesionales sanitarios.

Finalmente se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente.

EL SUBDIRECTOR GENERAL DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Edo. Emilio Vargas Castrillón



REFERENCIAS:

1. Mangano DT, Tudor IC, Dietzel C. The risk associated with aprotinin in cardiac surgery. *N Engl J Med* 2006;354:353-65
2. Karkouti K, Beattie WS, Dattilo KM, et al. A propensity score case-control comparison of aprotinin and tranexamic acid in hightransfusion- risk cardiac surgery. *Transfusión* 2006;46:327-38
3. Mangano DT et al. Mortality Associated With Aprotinin During 5 Years Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA*. 2007;297:471-479.
4. Brown JR, Birkmeyer NJ, O'Connor GT. Meta-analysis comparing the effectiveness and adverse outcomes of antifibrinolytic agents in cardiac surgery. *Circulation*. 2007 Jun 5;115(22):2801-13.
5. FDA Public Health Advisory. Aprotinin Injection (marketed as Trasylol). September 29, 2006 (<http://www.fda.gov/cder/drug/advisory/aprotinin20060929.htm>).
6. Blood conservation using antifibrinolytics: A randomized trial in a cardiac surgery population - the BART study - ISRCTN:15166455 (<http://www.controlled-trials.com/ISRCTN15166455>).