

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trasylol 500.000 KIU/50 ml solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Flacon de 50 ml/500.000 UIK, dans une solution isotonique stérile: aprotinine solution concentrée 10.000 UIK, chlorure de sodium, eau pour préparations injectables jusqu'à 1 ml.

UIK = Unités d'Inactivateur de Kallicréine.

100.000 UIK correspondent à environ 14 mg d'aprotinine et 55,56 Unités Ph. Eur.

Excipient à effet notoire

Chaque flacon de 50 ml contient 177 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

L'aprotinine est indiquée à titre préventif pour la réduction des saignements et des besoins transfusionnels chez les patients adultes à haut risque de saignement majeur bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien isolé sous circulation extracorporelle (c.-à-d. un pontage aorto-coronarien non associé à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire).

L'aprotinine doit être utilisée exclusivement après évaluation attentive des bénéfices et des risques, et après prise en compte des autres traitements disponibles (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Un test approprié de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine peut être envisagé, s'il est disponible, avant l'administration d'aprotinine (voir rubrique 4.3).

Chez l'adulte :

Afin de prévenir le risque de réaction allergique/anaphylactique, une dose test de 1 ml (10 000 UIK) doit être administrée chez tous les patients au moins 10 minutes avant la dose thérapeutique. En l'absence de toute réaction suite à l'administration de cette dose test, la dose thérapeutique pourra être administrée. Un antagoniste H1 et un antagoniste H2 peuvent être administrés 15 minutes avant la dose test d'aprotinine. Dans tous les cas, un traitement d'urgence des réactions anaphylactiques et allergiques doit pouvoir être immédiatement disponible (voir rubrique 4.4).

Une dose de charge de 1-2 millions d'UIK est administrée sous forme d'une injection ou perfusion intraveineuse lente sur 20-30 minutes après l'induction de l'anesthésie et avant la sternotomie. Une dose supplémentaire de 1-2 millions d'UIK doit être ajoutée dans la solution d'amorçage de la pompe de la machine cœur-poumon. Pour éviter une incompatibilité physico-chimique entre l'aprotinine et

l'héparine lors de l'ajout à la solution d'amorçage de la pompe, chacun des produits doit être ajouté successivement au cours de la recirculation de cette solution afin d'assurer une dilution adéquate avant l'administration de l'autre composant.

La perfusion du bolus initial est suivie de l'administration d'une perfusion continue de 250 000-500 000 UIK par heure jusqu'à la fin de l'opération.

En général, la quantité totale d'aprotinine administrée au cours d'un traitement ne doit pas dépasser 7 000 000 UIK.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité du médicament chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Insuffisance rénale

L'expérience clinique disponible suggère que les patients avec une altération de la fonction rénale ne nécessitent pas d'adaptation posologique.

Insuffisance hépatique

Aucune donnée relative à un ajustement posologique n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Sujets âgés

L'expérience clinique rapportée n'a pas identifié de différences de réponse chez les patients âgés.

Mode d'administration

L'aprotinine doit être administrée en perfusion à l'aide d'une voie veineuse centrale. La même lumière ne doit pas être utilisée pour l'administration d'un autre médicament. En cas d'utilisation d'un cathéter central multi-lumières, il n'est pas nécessaire d'utiliser un cathéter distinct.

L'aprotinine doit uniquement être administrée chez des patients en position couchée et doit être administrée lentement (au maximum 5 à 10 ml/min) sous forme d'une injection intraveineuse ou d'une perfusion courte.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Les patients avec un test de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine positif présentent un risque accru de réaction anaphylactique en cas de traitement par l'aprotinine. L'administration d'aprotinine est donc contre-indiquée chez ces patients.

S'il n'est pas possible d'effectuer un test de recherche des anticorps IgG anti-aprotinine avant le traitement, l'administration d'aprotinine est contre-indiquée chez les patients susceptibles d'avoir été déjà exposés à l'aprotinine au cours des 12 derniers mois, ou à des colles de fibrine.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'aprotinine ne doit pas être utilisée lorsque l'intervention de pontage aorto-coronarien (PAC) est associée à une autre intervention de chirurgie cardiovasculaire car le rapport bénéfice/risque de l'utilisation de l'aprotinine dans le cadre des autres interventions cardiovasculaires n'a pas été établi.

Surveillance biologique de l'anticoagulation pendant la circulation extracorporelle

L'aprotinine n'est pas un agent épargneur d'héparine et il est important de maintenir une anticoagulation adéquate au moyen de l'héparine pendant le traitement par l'aprotinine.

Le temps partiel de thromboplastine (PTT) et le temps partiel de thromboplastine activé (aPTT) sont similaires et deviennent non-mesurables avec des doses élevées d'héparine. Par conséquent, le PTT et le aPTT ne doivent pas être utilisés pour surveiller l'anticoagulation par l'héparine chez les patients subissant un pontage aorto-coronarien.

Chez les patients bénéficiant d'un pontage aorto-coronarien sous CEC avec traitement à l'aprotinine, l'une des méthodes suivantes est recommandée pour maintenir une anticoagulation adéquate :

1. Une gestion individualisée de l'héparine et de la protamine doit être envisagée pour réduire les anomalies de la coagulation postopératoires et les complications hémorragiques en chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle (CEC). La gestion ou le titrage individualisés de l'héparine est basé sur des systèmes informatisés de dosage de l'héparine, des mesures de l'anti-Xa ou des mesures de l'héparinémie en plus du temps de coagulation activé (ACT). Les mesures de l'anti-Xa et de l'héparinémie ne sont pas affectées par l'aprotinine et doivent être effectuées conformément aux instructions du fabricant du test.
2. En l'absence d'outils individualisés de dosage de l'héparine, il est recommandé d'effectuer des tests ACT à intervalles réguliers sur la base de protocoles institutionnels, et d'administrer des doses d'héparine en conséquence. L'ACT cible requis dépend du type d'activateur et de l'équipement utilisé. Des élévations de l'ACT-kaolin et de l'ACT-célite sont attendues chez les patients traités à l'aprotinine pendant l'intervention chirurgicale et dans les heures qui suivent. Chez les patients sous circulation extracorporelle (CEC) avec un traitement à l'aprotinine, un ACT-célite minimal de 750 secondes ou un ACT-kaolin de 480 secondes est recommandé pour maintenir l'anticoagulation, indépendamment des effets de l'hémodilution et de l'hypothermie. Les tests ACT utilisant un mélange d'activateurs doivent être effectués conformément aux instructions du fabricant du test.

Gestion de la protamine

Comme le test à la protamine n'est pas sensible à l'aprotinine, chez les patients traités par l'aprotinine, la neutralisation de l'héparine par la protamine après l'arrêt de la CEC doit être effectuée conformément aux instructions du fabricant du test.

Conservation du greffon

Le sang prélevé dans la voie centrale de perfusion de l'aprotinine ne doit pas être utilisé pour la conservation du greffon.

Réexposition à l'aprotinine

Toute administration d'aprotinine, en particulier chez les patients ayant déjà reçu de l'aprotinine (incluant les colles de fibrine contenant de l'aprotinine), nécessite une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque en raison de la possible survenue d'une réaction allergique (voir rubriques 4.3 et 4.8). Bien que la majorité des cas de réaction anaphylactique survienne lors d'une seconde exposition dans les 12 mois suivant la première, il existe des notifications isolées de réactions de ce type survenues lors d'une réexposition plus de 12 mois après la première administration.

Un traitement d'urgence standard des réactions allergiques/anaphylactiques doit être rapidement accessible lors d'un traitement par l'aprotinine.

Évaluation du risque de réaction allergique

Tous les patients traités par l'aprotinine doivent tout d'abord recevoir une dose test afin d'évaluer le risque de réaction allergique (voir rubrique 4.2). La dose test d'aprotinine ne doit être administrée que si les locaux et le matériel nécessaires à la prise en charge des réactions anaphylactiques aiguës sont disponibles sur place.

Insuffisance rénale

Les résultats d'études observationnelles antérieures indiquent que l'aprotinine pourrait déclencher une dysfonction rénale, en particulier chez des patients ayant une dysfonction rénale préexistante. Une

analyse de l'ensemble des résultats des études contrôlées contre placebo réalisées chez des patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien (PAC) a montré des augmentations de la créatininémie de plus de 0,5 mg/dl par rapport aux valeurs initiales chez les patients traités par l'aprotinine (voir rubrique 5.1).

Une augmentation des taux d'insuffisance rénale et de mortalité par rapport à des témoins historiques appariés pour l'âge a été rapportée chez les patients traités par l'aprotinine au cours d'hypothermies profondes avec arrêt circulatoire sous CEC accompagnant les opérations de l'aorte thoracique.

Un examen attentif du rapport bénéfices/risques est donc conseillé avant d'administrer l'aprotinine à des patients présentant une altération préexistante de la fonction rénale ou des facteurs de risque (tels qu'un traitement concomitant par des aminoglycosides).

Mortalité

Les informations sur la mortalité au cours des essais cliniques randomisés sont précisées à la rubrique 5.1.

Une association entre l'administration d'aprotinine et une augmentation de la mortalité a été rapportée dans certaines études observationnelles non randomisées (par exemple, Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), tandis que d'autres études non randomisées n'ont pas confirmé une telle association (par exemple Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). Dans ces études, l'aprotinine a généralement été administrée à des patients ayant davantage de facteurs de risque d'augmentation de la mortalité avant l'intervention chirurgicale que les patients des autres groupes de traitement.

La plupart des études n'ont pas pris correctement en compte ces différences de facteurs de risque à l'inclusion et l'influence de ces facteurs de risque sur les résultats n'est pas connue. L'interprétation de ces études observationnelles est donc limitée et une association entre l'administration d'aprotinine et l'augmentation de la mortalité ne peut être ni établie ni réfutée. L'aprotinine ne doit donc être administrée que dans l'indication autorisée du pontage aorto-coronarien isolé, après avoir évalué attentivement le rapport bénéfice/risque.

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

Excipients

Ce médicament contient 177 mg de sodium par 50 ml, ce qui équivaut à 9 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 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, l'urokinase et l'altéplase (r-tPA). Une attention particulière doit être portée à la coagulation chez les patients recevant des agents thrombolytiques actifs connus pour être des cibles de l'aprotinine.

L'aprotinine pourrait déclencher une dysfonction rénale, en particulier chez des patients ayant une dysfonction rénale préexistante. Les médicaments ayant un profil néphrotoxique puissant (tels que les aminoglycosides et les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone) constituent un facteur de risque de dysfonction rénale. Une attention particulière doit être portée à la protection rénale lorsque les patients sont exposés à la fois à l'aprotinine et à d'autres médicaments susceptibles de déclencher une dysfonction rénale.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez la femme enceinte. Aucun effet tératogène ou embryotoxique de l'aprotinine n'a été observé lors des études chez l'animal. L'aprotinine ne doit être utilisée pendant la grossesse que si le bénéfice possible justifie le risque potentiel. En cas d'effets indésirables sévères (comme une réaction anaphylactique, un arrêt cardiaque, etc.), avec les mesures thérapeutiques qui s'ensuivent, les conséquences pour le fœtus doivent être prises en compte lors de l'évaluation du rapport bénéfice/risque.

Allaitement

On ne sait pas si l'aprotinine est excrétée dans le lait maternel. Cependant, l'aprotinine n'étant pas biodisponible après administration orale, le médicament éventuellement présent dans le lait ne devrait pas produire d'effet systémique chez l'enfant allaité.

Fertilité

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée concernant la fécondité chez l'homme ou la femme.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité de l'aprotinine a été évaluée dans plus de 45 études de phase II et de phase III portant sur plus de 3 800 patients exposés à l'aprotinine. Au total, environ 11 % des patients traités par l'aprotinine ont présenté des effets indésirables. L'effet indésirable le plus grave a été l'infarctus du myocarde. La sécurité de l'aprotinine a été suivie dans le NAPaR entre février 2016 et novembre 2020. Sur les 6 682 patients inclus, le taux d'effets indésirables était de 1,1 %. Les effets indésirables doivent être interprétés en tenant compte du contexte chirurgical.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau ci-dessous répertorie les effets indésirables observés dans l'ensemble des essais cliniques de l'aprotinine contrôlés contre placebo, classés selon les catégories de fréquence CIOMS III (aprotinine n = 3 817 et placebo n = 2 682 ; mise à jour : avril 2005) et basée sur le NAPaR :

Classes de systèmes d'organes standards MedDRA	Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)	Très rare ($< 1/10\ 000$)
Affections du système immunitaire		Réaction allergique Réaction anaphylactique/ anaphylactoïde		Choc anaphylactique (pouvant mettre en jeu le pronostic vital)
Affections hématologiques et du système lymphatique				Coagulation intravasculaire disséminée Coagulopathie

Affections cardiaques		Ischémie myocardique Occlusion/ thrombose coronaire Infarctus du myocarde Épanchement péricardique		
Affections vasculaires		Thrombose Accident vasculaire cérébral embolique	Thrombose artérielle (et ses manifestations organiques spécifiques pouvant se produire dans des organes vitaux tels que les reins, les poumons ou le cerveau) Embolie pulmonaire	
Affections du rein et des voies urinaires		Oligurie Lésion rénale aiguë Nécrose tubulaire rénale		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration				Réactions au site d'injection et de perfusion (Thrombo-) phlébite au site de perfusion
Analyses biologiques	Augmentation de la créatininémie			

- Les effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance (post-marketing) sont indiqués ***en gras et en italique***.

Description d'effets indésirables particuliers

Les réactions allergiques/anaphylactiques sont rares chez les patients n'ayant pas été précédemment exposés à l'aprotinine. L'incidence des réactions allergiques/anaphylactiques peut atteindre le seuil de 5 % chez les patients ayant déjà reçu de l'aprotinine. Une étude rétrospective a montré que l'incidence des réactions allergiques/anaphylactiques à la suite d'une réexposition augmentait quand celle-ci avait lieu au cours des 6 mois suivant la précédente administration (5 % en cas de réexposition 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 peut être encore accrue si les patients sont réexposés au traitement plus de 2 fois pendant la période des 6 mois. Même dans le cas où une seconde administration d'aprotinine a été bien tolérée, sans symptômes, une administration ultérieure peut provoquer des réactions allergiques sévères ou un choc anaphylactique d'évolution fatale dans de très rares cas.

Les symptômes associés aux réactions allergiques/anaphylactiques incluent :

Système respiratoire :	asthme (bronchospasme)
Système cardiovasculaire :	hypotension
Peau et phanères :	prurit, éruption cutanée, urticaire
Système digestif :	nausées

En cas de survenue d'une réaction allergique pendant l'injection ou la perfusion, celle-ci doit être interrompue immédiatement. Un traitement d'urgence standard peut être nécessaire, à savoir adrénaline/épinéphrine, remplissage vasculaire et corticostéroïdes.

Système cardiovasculaire

Dans une analyse poolée de toutes les études cliniques contrôlées contre placebo, l'incidence des infarctus du myocarde rapportés par les investigateurs a été de 5,8 % dans le groupe traité par l'aprotinine contre 4,8 % dans le groupe sous placebo, avec une différence de 0,98 % entre les 2 groupes (aprotinine n = 3 817, placebo n = 2 682 ; statut : avril 2005).

Une tendance à l'augmentation de l'incidence des infarctus du myocarde en association avec l'aprotinine a été observée dans certaines études, alors que d'autres études ont montré une incidence plus faible par rapport au groupe sous placebo.

Mortalité

Concernant le risque de mortalité associé à l'utilisation de l'aprotinine, voir rubrique 4.4.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy

ou

Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antihémorragiques, inhibiteurs de protéinases, code ATC : B02AB01

L'aprotinine est un inhibiteur de protéases à large spectre doté de propriétés anti-fibrinolytiques. En formant des complexes stœchiométriques réversibles enzyme-inhibiteur, l'aprotinine agit comme inhibiteur de la trypsine humaine, de la plasmine, de la kallikréine plasmatique et de la kallikréine tissulaire, inhibant ainsi la fibrinolyse.

Elle inhibe également l'activation de la phase contact de la coagulation qui à la fois initie la coagulation et favorise la fibrinolyse.

Les données provenant de l'ensemble des études contrôlées contre placebo réalisées chez des patients subissant un pontage aorto-coronarien (PAC) ont montré que l'incidence de l'augmentation de la créatininémie de plus de 0,5 mg/dl par rapport aux valeurs initiales a été statistiquement plus élevée dans le groupe exposé à la dose maximale d'aprotinine, soit de 9 % (185/2 047) comparativement à une incidence de 6,6 % (129/1 957) dans le groupe sous placebo, avec un *odds ratio* de 1,41 (1,12-1,79). Dans la majorité des cas, la dysfonction rénale postopératoire n'était pas sévère et était réversible. L'incidence des augmentations de la créatininémie de plus de 2,0 mg/dl par rapport aux valeurs initiales était comparable (1,1 % contre 0,8 %) dans le groupe exposé à la dose maximale d'aprotinine et dans le groupe sous placebo, avec un *odds ratio* de 1,16 (0,73-1,85) (voir rubrique 4.4).

La mortalité hospitalière, dans les essais cliniques randomisés, est résumée dans le tableau ci-dessous :

Mortalité hospitalière dans les essais cliniques randomisés (population : tous les patients subissant un PAC évaluable pour la tolérance)					
Population	Aprotinine à la dose maximale		Placebo		Odds ratio (IC à 95 %)
	n/N	%	n/N	%	
Tous les PAC	65/2 249	2,9	55/2 164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Premiers PAC	36/1 819	2,0	39/1 785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Reprise de PAC	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

Le Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR), étude multicentrique non interventionnelle de surveillance active après autorisation, visait, entre autres, à mesurer l'incidence des problèmes de sécurité. Un sous-groupe de 1 384 patients ayant bénéficié d'un pontage aorto-coronarien isolé (PAC i) a été exposé à l'aprotinine. La mortalité hospitalière était de 1,3 % (IC_{95%} : 0,73 %, 1,96 %). Les incidences des infarctus du myocarde et des événements thromboemboliques (ETE) étaient respectivement de 0,9 % (IC_{95%} : 0,39 %, 1,39 %) et de 2,5 % (IC_{95%} : 1,63 %, 3,28 %). La dysfonction rénale (augmentation postopératoire du taux de créatinine plasmatique > 0,5 mg/dl) et l'insuffisance rénale (augmentation postopératoire du taux de créatinine plasmatique > 2,0 mg/dl) ont été observés avec des incidences respectives de 2,7 % (IC_{95%} : 1,82 %, 3,55 %) et de 0,15 % (IC_{95%} : 0,02 %, 0,54 %). Dans les 24 heures suivant l'intervention, 1,3 % (IC_{95%} : 0,73 %, 1,96 %) des patients ont nécessité une ré-exploration pour cause de saignement. En comparaison avec un contrôle historique tiré de la littérature, les résultats du NAPaR étaient principalement conformes au profil de sécurité connu de l'aprotinine dans l'indication approuvée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Après injection intraveineuse, il est observé une distribution rapide de l'aprotinine dans l'espace extracellulaire total, conduisant à une diminution initiale de la concentration plasmatique d'aprotinine avec une demi-vie de 0,3 à 0,7 h. Ultérieurement (c'est-à-dire au-delà de 5 heures après la dose), il y a une phase d'élimination terminale avec une demi-vie d'environ 5 à 10 heures.

Le placenta n'est probablement pas complètement imperméable à l'aprotinine, mais le transfert par perméabilité semble être très lent.

Métabolisme, élimination et excrétion

L'aprotinine est métabolisée au niveau du rein en peptides plus courts ou en acides aminés par activité lysosomale. Chez l'être humain, l'excrétion urinaire de l'aprotinine sous forme active représente moins de 5 % de la dose administrée. Après administration par injection 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. Ces métabolites ne possèdent pas d'activité inhibitrice enzymatique.

Il n'y a pas d'étude pharmacocinétique disponible chez le sujet insuffisant rénal au stade terminal. Les études réalisées chez les patients atteints d'insuffisance rénale ne montrent pas de modifications cliniquement significatives des paramètres pharmacocinétiques ni d'effets secondaires évidents. Il n'y a donc pas de nécessité d'adaptation posologique.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

Chez le rat, le cobaye, le lapin et le chien, l'injection rapide de fortes doses (> 150 000 UIK/kg) a entraîné une réduction de la pression artérielle d'ampleur variable, qui a rapidement cessé.

Toxicité sur la reproduction

Chez le rat, une administration intraveineuse quotidienne d'aprotinine à des doses allant jusqu'à 80 000 UIK/kg n'a entraîné aucune toxicité chez les femelles gestantes, aucune embryotoxicité ni aucune fœtotoxicité. L'administration de doses allant jusqu'à 100 000 UIK/kg/jour n'a pas influencé la croissance ni le développement des petits et l'administration de doses de 200 000 UIK/kg/jour n'a pas été tératogène. Chez le lapin, l'administration intraveineuse de doses quotidiennes de 100 000 UIK/kg n'a présenté aucune toxicité chez les femelles gestantes, ni aucun effet embryotoxique, fœtotoxique ou tératogène.

Potentiel mutagène

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*).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium

Eau pour préparations injectables.

6.2 Incompatibilités

L'administration du Trasylol est en principe incompatible avec celle d'autres médicaments, à l'exception de solution de glucose 20%, solution d'amidon hydroxyéthyl et solution de Ringer lactate pendant jusqu'à 6 heures après mélange.

L'administration du Trasylol dans des perfusions doit être évitée.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

A conserver dans l'emballage extérieur d'origine à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en verre, incolore, verre de type I avec un bouchon de caoutchouc (bromobutyl), conditionnés en boîte. 1 flacon de 50 ml contient 500.000 UIK.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de changement de couleur avant l'administration. Tout résidu de solution inutilisé doit être jeté.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Nordic Group B.V.
Siriusdreef 41
2132WT Hoofddorp
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE108631
LU : 1998095267 – 0119087 (1*5 flacons de 50 ml)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 2 septembre 1977
Date de dernier renouvellement : 29 octobre 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation : 08/2024