DEPARTAMENTO DE
MEDICAMENTOS
DE USO HUMANO

División de Farmacoepidemiología y
Farmacovigilancia

Modificaciones de la información de los medicamentos autorizados por procedimiento nacional que contienen:

APROTININA

Fecha de publicación: **19.12.2023**
Tipo de variación:

- **Procedimiento nacional/reconocimiento mutuo/descentralizado**.-
  - PSUSA: C.I.3.a (IAin)
  - SEÑAL: C.I.z (IAin)
  - PSUFU/otra información derivada del CMDh: IB (C.I.z)
  - **PASS: C.I.3.a**

NOTA:
En el caso en que los textos a modificar deban adaptarse y no sean de aplicación directa, o sean medicamentos autorizados por RM/DC para los no se hayan publicado todavía las traducciones en todos los idiomas, la variación será tipo IB (C.I.3.z-PSUSA/C.I.z-SEÑALES).
Si el CMDh emite recomendaciones específicas a este respecto, *se seguirán las mismas.*
En caso de duda, para más información, consultar CMDh/132/2009/Rev.49, o futuras actualizaciones.

Fecha de implementación*: 20.01.2024

La variación deberá presentarse sobre la ficha técnica y prospecto actualmente autorizados y no podrán incluirse otras modificaciones de formato o contenido de la ficha técnica y prospecto que las indicadas a continuación.

Solo se admite adaptación a QRD en las variaciones tipo IB; en las variaciones IAin, no se admiten cambios por QRD salvo los indicados en la nota publicada por el CMDh REF: CMDh/345/2016 y sus futuras actualizaciones.

FICHA TÉCNICA

4.2. Posología y método de administración

Posología:

Se puede considerar la realización de una prueba adecuada de determinación de anticuerpos IgG específicos para la aprotinina, **si está disponible,** antes de la administración de aprotinina (ver sección 4.3).

…

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

CORREO ELECTRÓNICO
fvigilancia@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8
28022 MADRID
TEL: 91 822 53 30/31
FAX: 91 822 53 36

Monitorización analítica de la anticoagulación durante el *bypass* cardiopulmonar

La aprotinina no es un agente ahorrador de heparina y es importante mantener una adecuada anticoagulación con heparina durante la terapia con aprotinina. ~~Es de prever que se produzcan elevaciones del tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y del tiempo de coagulación activado con celite (TCA celite) en los pacientes tratados con aprotinina durante la cirugía y las horas posteriores a la misma. Por lo tanto, no debe usarse el tiempo parcial de tromboplastina (TPT) para mantener una adecuada anticoagulación con heparina. En los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar y tratados con aprotinina se recomienda uno de los tres siguientes métodos para mantener una anticoagulación adecuada: tiempo de coagulación activado (TCA), dosificación fija de heparina o titulación de heparina (ver abajo). Si se usa el tiempo de coagulación activado (TCA) para mantener una anticoagulación adecuada 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 y la hipotermia.~~

~~*Nota adicional sobre la utilización con circulación extracorpórea*~~

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

~~* Tiempo de coagulación activado (TCA)~~

~~El TCA no es un test de la coagulación estandarizado y sus diferentes variantes se ven influenciadas de forma diferente por la presencia de aprotinina. Además, el test se ve afectado también por los efectos variables de la dilución y por la temperatura experimentada durante el *bypass* cardiopulmonar. Con la aprotinina, se ha observado que los TCAs determinados utilizando caolín 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 y la hipotermia. Se debe consultar con el fabricante del test del TCA cómo interpretar el ensayo en presencia de aprotinina.~~

~~* 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 en total. Se debería administrar heparina adicional a dosis fija en función del peso del paciente y de la duración del bypass cardiopulmonar.~~

~~* Determinación de los niveles de heparina~~

~~Para determinar los niveles de heparina puede utilizarse el método de la titulación con protamina, ya que la aprotinina no interfiere con este método. Antes de administrar la aprotinina, se debe realizar una prueba de dosis respuesta de heparina mediante titulación con protamina para determinar la dosis de carga de heparina. Se debe administrar la heparina adicional en función de los niveles de heparina determinados mediante titulación con protamina. 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 heparina, realizada antes de la administración de aprotinina.~~

El tiempo parcial de tromboplastina (TPT) y el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) son similares y se vuelven inmedibles con altas dosis de heparina. Por lo tanto, la TTPa y TPT no

deberían usarse para monitorizar la anticoagulación con heparina en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria bajo *bypass* cardiopulmonar.

En los pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria bajo *bypass* cardiopulmonar y tratados con aprotinina, se recomienda uno de los siguientes métodos para mantener una anticoagulación adecuada:

1. **Se debe considerar el tratamiento individualizado con heparina y protamina para reducir las anomalías de coagulación postoperatorias y las complicaciones de sangrado en la cirugía cardíaca con *bypass* cardiopulmonar. La dosificación fija o titulación de heparina se basa en sistemas computarizados de dosificación de heparina, mediciones de anti-Xa o mediciones de heparina en sangre además del Tiempo de Coagulación Activado (TCA). La medición de anti-Xa y las mediciones de heparina en sangre no se ven afectadas por la aprotinina y deben llevarse a cabo siguiendo las indicaciones del fabricante del test.**

2. **En ausencia de herramientas de dosificación individualizada de heparina, se recomienda que las pruebas de TCA se realicen a intervalos regulares según los protocolos institucionales y que las dosis de heparina se administren en consecuencia. El TCA objetivo requerido depende del tipo de activador y del equipo utilizado. Se esperan elevaciones del TCA de caolín y celite en pacientes tratados con aprotinina durante la cirugía, y las horas posteriores a la misma. En los pacientes sometidos a *bypass* cardiopulmonar y tratados con aprotinina, se recomienda un TCA-celite mínimo de 750 segundos, o bien un TCA de 480 segundos para mantener la anticoagulación, independientemente de los efectos de la hemodilución y la hipotermia. Las pruebas de TCA utilizando una mezcla de activadores deben llevarse a cabo siguiendo las indicaciones del fabricante del test.**

Manejo de la protamina

Como la prueba de protamina no se ve afectada por la aprotinina ~~**E**~~**e**n los pacientes tratados con aprotinina, la neutralización de la heparina por protamina después de la finalización del *bypass* cardiopulmonar se debe ~~basar en una relación establecida según la cantidad de heparina administrada o se controlará mediante un método de titulación con protamina~~**llevar a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante del test.**

~~Importante: la aprotinina no es un agente ahorrador de heparina.~~

…

Insuficiencia renal

Los resultados de estudios observacionales ~~recientes~~**previos** indican que la aprotinina puede desencadenar una insuficiencia renal, especialmente en pacientes que presentan una insuficiencia renal previa. El análisis del conjunto de todos los estudios controlados con placebo en pacientes sometidos a cirugía de derivación coronaria (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).

~~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 la insuficiencia renal y de la mortalidad en pacientes tratados con aprotinina y sometidos a *bypass* cardiopulmonar con paro circulatorio por hipotermia profunda durante una intervención de la aorta torácica. ~~Deberá garantizarse una anticoagulación adecuada con heparina (ver también arriba).~~

Por lo tanto, se recomienda considerar cuidadosamente el equilibrio entre riesgos y beneficios antes de administrar aprotinina a pacientes con insuficiencia renal preexistente o a aquellos con factores de riesgo (como el tratamiento concomitante con aminoglucósidos).

Mortalidad

En la sección 5.1 se incluye información sobre la mortalidad observada en los ensayos clínicos aleatorizados.

…

En una publicación de 2008, Fergusson y cols. analizaron los datos del ensayo controlado y aleatorizado BART (*Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial*: conservación de la sangre usando antifibrinolíticos en un ensayo aleatorizado) y comunicaron una mayor tasa de mortalidad en los pacientes tratados con aprotinina que en los tratados con ácido tranexámico o ácido aminocaproico.

…

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La aprotinina presenta un efecto inhibidor dosis-dependiente sobre la acción de los agentes trombolíticos, p. ej., estreptoquinasa, uroquinasa y alteplasa (r-tPA). **Se debe prestar especial atención a la coagulación en pacientes que reciben agentes trombolíticos activos conocidos por ser objetivos de la aprotinina.**

La aprotinina podría inducir una insuficiencia renal, especialmente en pacientes con insuficiencia renal previa. **Los fármacos con un potente perfil nefrotóxico (como** los ~~A~~**a**minoglucosidos **y los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona)** son un factor de riesgo de insuficiencia renal. **Se debe prestar especial atención a la protección renal cuando los pacientes se exponen tanto a aprotinina como a otros fármacos que podrían desencadenar una disfunción renal.**

…

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de la aprotinina se ha evaluado en más de cuarenta y cinco estudios de fase II y fase III que incluyeron más de 3.800 pacientes expuestos a aprotinina. En total, aproximadamente un 11% de los pacientes tratados con aprotinina experimentaron reacciones adversas. La reacción adversa más grave fue infarto de miocardio. **La seguridad de la aprotinina se ha monitorizado en el NAPaR entre febrero de 2016 y noviembre de 2020. La tasa de reacciones adversas fue del 1,1% entre el total de 6.682 pacientes ingresados.** Las reacciones adversas deben interpretarse en el entorno quirúrgico.

Resumen tabulado de las reacciones adversas

Las reacciones adversas basadas en todos los estudios clínicos de aprotinina controlados con placebo clasificadas según las categorías de frecuencia CIOMS III (aprotinina n=3.817 y placebo n=2.682, a fecha abril de 2005) **y en el NAPaR** se listan en la siguiente tabla:

Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles

Clasificación estándar MedDRA por órganos y sistemas	Frecuentes ≥ 1/100 a < 1/10	Poco Frecuentes ≥ 1/1 000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10 000 a < 1/1 000	Muy Raras < 1/10 000
Trastornos del sistema inmunológico		**Reacción alérgica** **Reacción anafiláctica/ anafilactoide**	~~Reacción alérgica~~ ~~Reacción anafiláctica/anafilactoide~~	Shock anafiláctico (potencialmente mortal)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				Coagulación intravascular diseminada Coagulopatía
Trastornos cardíacos		Isquemia miocárdica Oclusión/Trombosis coronaria Infarto de miocardio Derrame pericárdico		
Trastornos vasculares		Trombosis, **ictus embólico**	Trombosis arterial (y sus manifestaciones órgano-específicas que pueden ocurrir en órganos vitales como riñón, pulmón o cerebro), **Embolia pulmonar**	~~Embolia pulmonar~~
Trastornos renales y urinarios		Oliguria, **lesión renal aguda** ~~insuficiencia renal aguda,~~ necrosis tubular renal		

Trastornos generales ~~o~~**y** alteraciones en el lugar de administración				Reacciones en la zona de inyección/perfusión (Trombo)flebitis en la zona de perfusión
Exploraciones complementarias	**Creatinina en sangre elevada**			

* Las reacciones adversas en cursiva y negrita se recogieron en estudios post-comercialización

…

5.1 Propiedades farmacodinámicas

…

El Registro Nórdico de Pacientes tratados con aprotinina (NAPaR, por sus siglas en inglés), un estudio multicéntrico no intervencionista de vigilancia activa posterior a la autorización, tenía como objetivo, entre otros, medir la incidencia de los resultados de seguridad. Un subgrupo de 1.384 pacientes que se sometieron a una cirugía de derivación coronaria aislada (iCABG) fue tratado con aprotinina. La mortalidad hospitalaria fue del 1,3% (IC 95%: 0,73%, 1,96%). Las incidencias de infarto de miocardio y eventos tromboembólicos (ETE) fueron del 0,9% (IC 95%: 0,39%, 1,39%) y 2.5% (IC 95%: 1,63%, 3,28%), respectivamente. Se observó disfunción renal (aumento postoperatorio del nivel de creatinina >0,5 mg/dL) y fallo renal (aumento postoperatorio del nivel de creatinina en suero >2,0 mg/dL) con incidencias del 2,7% (IC 95%: 1,82%, 3,55%) y 0,15% (IC 95%: 0,02%, 0,54%), respectivamente. Dentro de las 24 horas siguientes al procedimiento, el 1,3% (IC 95%: 0,73%, 1,96%) de los pacientes se sometieron a reexploración por sangrado. Al comparar con un control histórico de la literatura, los hallazgos del NAPaR estuvieron esencialmente en concordancia con el perfil de seguridad conocido de la aprotinina en la indicación aprobada.

Modificaciones a incluir en las secciones relevantes del Prospecto (texto nuevo **subrayado y en negrita,** texto eliminado ~~tachado atravesado con barra~~)

4. Posibles efectos adversos

…

Otros efectos adversos son:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes

- **prueba de función renal anormal (creatinina en sangre elevada)**

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes

- dolor en el pecho (isquemia miocárdica, oclusión coronaria / trombosis), ataque al corazón (infarto de miocardio)

- fuga de líquido cardíaco a la cavidad corporal circundante (derrame pericárdico)
- coágulo sanguíneo (trombosis)
- **riego sanguíneo cerebral reducido o interrumpido (ictus)**
- enfermedad del riñón (insuficiencia renal aguda, necrosis tubular renal)
- orinar menos de lo normal
- **reacción alérgica grave (reacción anafiláctica/anafilactoide)**

Raras: pueden afectar hasta a 1 de cada 1 000 pacientes

- coágulo sanguíneo en un vaso sanguíneo (arteria)
- **coágulo sanguíneo en los pulmones (embolia pulmonar)**
- ~~reacción alérgica grave (reacción anafiláctica/anafilactoide)~~

Muy raras: pueden afectar hasta a 1 de cada 10 000 pacientes

- hinchazón en o alrededor del lugar donde se ha realizado la inyección en la piel, reacciones en el lugar de la inyección y perfusión, (tromboflebitis)
- ~~coágulo sanguíneo en los pulmones (embolia pulmonar)~~
- trastorno grave de la coagulación sanguínea que da lugar a daños y hemorragias en el cuerpo (coagulación intravascular diseminada)
- incapacidad de la sangre para coagularse normalmente (coagulopatía)
- shock alérgico grave (shock anafiláctico), que es potencialmente mortal

La Información relativa a medicamentos centralizados se encuentn el siguiente link:
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/refh_others.htm

*: en caso de duda con respecto a la fecha de implementación de las recomendaciones derivadas de PSUSA, por favor consulten el apartado 3.3 del documento del CMDh "*Q&A - List for the submission of variations according to Commission Regulation (EC) 1234/2008"* en el siguiente link:

https://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Questions_Answers/CMDh_132_2009_Rev54_09_2019_clean_-_QA_on_Variations.pdf