



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



Scheda informativa su GABESATO MESILATO

A cura di: Annalisa Capuano, Società Italiana di Farmacologia, Unità di Crisi SIF
su SARSCoV- 2, Mario Gaio, Università degli Studi della Campania “Luigi
Vanvitelli”
15 aprile 2020

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

Aggiornamento del 27 aprile 2020

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Descrizione

Gabesato mesilato è un inibitore sintetico della proteasi serinica indicato per il trattamento anticoagulante nella coagulazione intravascolare disseminata [1]. Gabesato è anche in grado di ridurre la produzione di citochine infiammatorie. Inoltre, il suo uso è stato esplorato anche in tumori, danno da ischemia/riperfusion e pancreatite [2]. È prodotto da Sanofi Aventis nella forma di flaconcino per infusione endovenosa e ha ottenuto l’Autorizzazione all’Immissione in Commercio in Italia nel 1993 (data del rinnovo più recente: 19/05/2008) con il nome commerciale **FOY**.

Caratteristiche farmacocinetiche

Somministrato per via endovenosa in soggetti sani di sesso maschile alla velocità di 2 mg/kg/h, gabesato mesilato raggiunge la concentrazione plasmatica massima in 5-10 minuti dall’inizio della somministrazione, con un livello ematico di principio attivo non metabolizzato pari a 109 ng/ml. Alla dose di 4 mg/kg/h il livello ematico di prodotto non metabolizzato è pari a 265 ng/ml. In seguito a somministrazione endovenosa, viene metabolizzato velocemente ad acido guanidinocaproico e parabenzoato (entrambi inattivi). L’eliminazione avviene nell’arco di 24 ore principalmente nelle urine, con una minima escrezione per via biliare. L’emivita di è di circa 60 secondi.

Meccanismo d’azione e caratteristiche farmacodinamiche

Gabesato mesilato si è dimostrato particolarmente attivo come inibitore della callicreina, della plasmina e della trombina, legandosi ai loro siti attivi [3]. L’inibizione di questi componenti della cascata della coagulazione, impedisce la formazione di fibrina, dunque la formazione di coaguli. Inoltre, gabesato riduce la produzione di citochine infiammatorie attenuando l’attività della via dell’NF- κ B (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) e del JNK (*c-Jun N-terminal kinases*). Non è noto l’esatto meccanismo, ma si ipotizza che gabesato inibisca la distruzione proteolitica dell’I κ B, inibitore specifico del

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



fattore NF-Kb, con conseguente soppressione della via di segnalazione del NF-KB [4–6].

Razionale d'uso del farmaco nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2

L'infezione da SARS-CoV-2 (COVID-19) può portare, nei casi più gravi, a linfopenia e polmonite interstiziale con alti livelli plasmatici di citochine pro-infiammatorie come IL-1, IL-2, IL-6, G-CSF, IP-10 e TNF α . Questa condizione porta a un'**iper-infiammazione causata dalla tempesta citochinica** che può indurre a sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), insufficienza multiorgano e sepsi, potenzialmente letali [7]. Agire per contrastare l'iper-infiammazione riducendo la tempesta citochinica sembra essere una valida strategia terapeutica già intrapresa con altri farmaci in sperimentazione. Inoltre, dato il **rischio di insorgenza di tromboembolia e di coagulazione intravascolare disseminata**, è stato raccomandato anche l'uso di agenti anticoagulanti come l'eparina [8]. **Il rationale di impiego di gabesato nel trattamento degli effetti indotti da COVID-19 si spiega con la sua azione anticoagulante [1] e nella capacità di ridurre la produzione di citochine infiammatorie.** Infine, **gabesato potrebbe bloccare l'ingresso del virus nelle cellule polmonari.** Infatti, il virus riesce a penetrare nella cellula tramite il legame della sua proteina S di superficie (*spike protein*) ad alcuni recettori cellulari. Recenti risultati hanno individuato nella proteina ACE2 un possibile recettore di membrana per SARS-CoV-2, che poi sfrutterebbe la proteasi TMPRSS2 per la sua attivazione. Un inibitore del TMPRSS2, una molecola molto simile a gabesato, ha mostrato un'attività bloccante dell'ingresso cellulare del virus, offrendo una nuova strada terapeutica [9]. Dato il possibile ruolo favorevole di gabesato mesilato nel trattamento dell'infezione da SARS-CoV-2 (suggerito da un'azione su tre fronti: da un'attività anticoagulante e antiaggregante, e dall'inibizione della proteasi serinica, con un'attività sia antivirale che antinfiammatoria), un gruppo di ricercatori (alcuni dei quali membri della SIF) hanno redatto un protocollo di sperimentazione sottoposto ad AIFA e al Comitato Etico dello Spallanzani.

Monitoraggio della tossicità del farmaco

I dati relativi alla sicurezza di gabesato mesilato sono stati ottenuti da uno studio clinico condotto su circa 4000 pazienti. Di seguito sono sintetizzate in tabella le reazioni avverse emerse:

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



SOCIETÀ ITALIANA DI FARMACOLOGIA

Riconosciuta con D.M. del MURST del 02/01/1996
Iscritta Registro Persone Giuridiche Prefettura di Milano n. 467 pag 722 vol. 2°
C.F.: 97053420150 – P.I.: 11453180157



GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

System Organ Class	Frequenza			
	Comune <10% ≥ 1%	Non comune <1% ≥ 0.1%	Raro <0.1% ≥ 0.01%	Non nota
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di iniezione	Reazioni nel sito di iniezione: ulcere necrotiche, flebite ed irrigidimento del vaso. Dolore, arrossamento	Ipersensibilità (eruzioni cutanee, prurito, infiammazione nella sede di iniezione)	Febbre, Congestione facciale	Shock (shock anafilattico, reazioni anafilattoidi, caduta pressoria, oppressione precordiale, dispnea, perdita di coscienza, edema faringeo/laringeo o malessere)
Patologie vascolari		Riduzione della pressione arteriosa		
Patologie del sistema nervoso				Cefalea
Patologie gastrointestinali		Nausea, vomito		
Patologie del sistema emolinfopoietico e della coagulazione			Leucopenia, granulocitopenia, Aumento della tendenza al sanguinamento (riduzione del tempo di tromboplastina parziale)	Agranulocitosi, Trombocitopenia, Eosinofilia
Patologie epatobiliari		Aumento delle transaminasi	Ittero	Aumento della bilirubina totale
Esami di laboratorio				Iperpotassiemia, Iponatremia

Nello studio GabeCO-19 è specificato, tra gli *outcome* secondari, che la sicurezza sarà valutata attraverso il monitoraggio degli eventi avversi.

Potenziati interazioni farmacologiche

Non sono stati effettuati specifici studi di interazione.

Segreteria Organizzativa:

Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente:

Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto:

Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario:

Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it



Bibliografia

1. Yuksel M, Okajima K, Uchiba M, Okabe H: Gabexate mesilate, a synthetic protease inhibitor, inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α production by inhibiting activation of both nuclear factor- κ B and activator protein-1 in human monocytes. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003 Apr;305(1):298-305.
2. Menegatti E, Bolognesi M, Scalia S, Bortolotti F, Guarneri M, Ascenzi P: Gabexate mesylate inhibition of serine proteases: thermodynamic and computer-graphics analysis. *J Pharm Sci.* 1986 Dec;75(12):1171-4.
3. Tamura Y, Hirado M, Okamura K, Minato Y, Fujii S: Synthetic inhibitors of trypsin, plasmin, kallikrein, thrombin, C1r-, and C1 esterase. *Biochim Biophys Acta.* 1977 Oct 13;484(2):417-22.
4. Brandi G, Tavolari S, De Rosa F, Di Girolamo S, Agostini V, Barbera MA, Frega G, Biasco G: Antitumoral efficacy of the protease inhibitor gabexate mesilate in colon cancer cells harbouring KRAS, BRAF and PIK3CA mutations. *PLoS One.* 2012;7(7):e41347. doi: 10.1371/journal.pone.0041347. Epub 2012 Jul 24.
5. Xie LB, Zeng DY, Wang XD, Lin T, Li YP, Lu YP: Preconditioning with gabexate is superior to inosine for ameliorating acute renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Transplant Proc.* 2014 Jan-Feb;46(1):40-5. doi: 10.1016/j.transproceed.2013.10.037.
6. Kim SC, Yang HR: Clinical efficacy of gabexate mesilate for acute pancreatitis in children. *Eur J Pediatr.* 2013 Nov;172(11):1483-90. doi: 10.1007/s00431-013-2068-6. Epub 2013 Jun 29.
7. Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia. *N Engl J Med.* 2020;382(13):1199–1207.
8. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 2. doi: 10.1111/jth.14821.
Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, Schiergens TS, Herrler G, Wu NH, Nitsche A, Müller MA, Drosten C, Pöhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Mar 4.

GIORGIO RACAGNI
Presidente

GIUSEPPE CIRINO
Presidente Eletto

GIAMBATTISTA BONANNO
NICOLETTA BRUNELLO
ROMANO DANESI
ANNAMARIA DE LUCA
PATRIZIA HRELIA
MARCO PISTIS
Consiglieri

CARLA GHELARDINI
Segretario

ALESSANDRO MUGELLI
Past President

Segreteria Organizzativa: Ida Ceserani – SIF - Sede Legale e Operativa: Via G. Pascoli, 3 – 20129 Milano, Italia
Tel. +39 02 29520311 – Fax +39 02 700590939 – E-mail: presidente@sif-farmacologia.it – sif.farmacologia@segr.it

Sede del Presidente: Dipartimento di Scienze Farmacologiche e Biomolecolari – Università di Milano – Via G. Balzaretti, 9 – 20133 Milano, Italia
Tel + 39 0250318332/331 – Fax +39 0250318278 - E-mail: giorgio.racagni@unimi.it

Sede del Presidente Eletto: Dipartimento di Farmacia – Università degli Studi di Napoli Federico II – Via D. Montesano, 49 – 80131 Napoli, Italia
Tel. +39 081678442 – E-mail: cirino@unina.it

Sede del Segretario: Dipartimento NeuroFarBa – Sezione di Farmacologia - Università di Firenze – Viale G. Pieraccini, 6 – 50139 Firenze, Italia
Tel. +39 0552758 196 - E-mail: carla.ghelardini@unifi.it