

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trasylol® 500 000 инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество апротинин (*aprotinin*), е високо пречистен естествен полипептид получен от говежди бял дроб. Всеки милилитър апротинин разтвор съдържа 10 000 КIU (Каликреин инхибиторни единици), еквивалентни на приблизително 1,4 mg апротинин/ml.

Един флакон 50 ml Trasylol 500 000 съдържа концентриран апротинин (*aprotinin*) разтвор, еквивалентен на 500 000 КIU (приблизително 277,78 Ph. Eur. Единици).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен, стерилен, изотоничен разтвор; pH 4,-6,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Използва се профилактично за намаляване на кръвозагубата и кръвопреливането при пациенти, на които се прави операция за байпас на коронарна артерия, с екстракорпорално кръвообращение и повишен риск от кръвозагуба или кръвопреливане.


4.2 Дозировка и начин на приложение

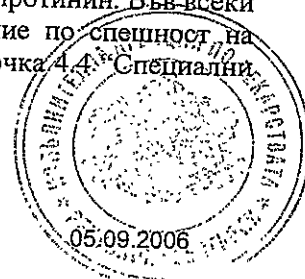
Дозировка:

Поради риска от алергични/анафилактични реакции, на всеки пациент трябва да бъде направен подходящ апротинин-специфичен тест за IgG антитела преди да започне лечението с Trasylol (вж. точка 4.3 "Противопоказания").

Възрастните пациенти трябва да получат тест доза от 1 ml (10 000 КIU), последвана от период на наблюдение от най-малко 10 минути преди инфузията на натоварваща доза. Ако няма реакция към тест дозата, може да се приложи натоварващата доза. H1- и H2-антагонисти могат да се приложат 15 минути преди тест дозата на апротинин. Във всеки случай трябва да има наличие на лекарства за стандартно лечение по спешност на анафилактични и алергични реакции (за повече информация, вж. точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Препоръчва се следната дозировка:

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 16323/12.04.04	
698/06.06.06	



КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Trasylol® 500 000 инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Активното вещество апротинин (*aprotinin*), е високо пречистен естествен полипептид получен от говежди бял дроб. Всеки милилитър апротинин разтвор съдържа 10 000 КIU (Каликреин инхибиторни единици), еквивалентни на приблизително 1,4 mg апротинин/ml.

Един флакон 50 ml Trasylol 500 000 съдържа концентриран апротинин (*aprotinin*) разтвор, еквивалентен на 500 000 КIU (приблизително 277,78 Ph. Eur. Единици).

За пълния списък на помощните вещества, вж. точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор.

Бистър, безцветен, стерилен, изотоничен разтвор; рН 4,0 - 6,5.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Използва се профилактично за намаляване на кръвозагубата и кръвопреливането при пациенти, на които се прави операция за байпас на коронарна артерия, с екстракорпорално кръвообращение и повишен риск от кръвозагуба или кръвопреливане.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка:

Поради риска от алергични/анафилактични реакции, на всеки пациент трябва да бъде направен подходящ апротинин-специфичен тест за IgG антитела преди да започне лечението с Trasylol (вж. точка 4.3 "Противопоказания").

Възрастните пациенти трябва да получат тест доза от 1 ml (10 000 КIU), последвана от период на наблюдение от най-малко 10 минути преди инфузията на натоварваща доза. Ако няма реакция към тест дозата, може да се приложи натоварващата доза. Н1- и Н2-антагонисти могат да се приложат 15 минути преди тест дозата на апротинин. Във всеки случай трябва да има наличие на лекарства за стандартно лечение по спешност на анафилактични и алергични реакции (за повече информация, вж. точка 4.4 "Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба").

Препоръчва се следната дозировка:



При операция за байпас на коронарна артерия с екстракорпорално кръвообращение: Натоварваща доза от 2 милиона КГУ като инфузия за 20-30 минути в началото на операцията, последвана от непрекъсната инфузия от 250 000 – 500 000 КГУ/час до края на операцията; други 2 милиона КГУ трябва да се поставят в помпата на апарата сърце-бял дроб (АСБ). За да се избегне физическата несъвместимост между хепарин и апротинин, всеки продукт трябва да се прибави по начин осигуряващ адекватно разреждане на началния разтвор в помпата.

Като правило, общото количество апротинин, приложен за един курс на лечение не трябва да надхвърля 7 милиона КГУ.

Начин на приложение :

Флаконите трябва да се отварят непосредствено преди употреба и неизползваният разтвор трябва да се изхвърля.

Апротинин трябва да се прилага венозно през централен венозен път, който не трябва да се използва за прилагане на други лекарства.

Trasylo1 трябва да се прилага само на пациенти в легнало положение и чрез бавна (максимум 5-10 ml/min) интравенозна инжекция или инфузия.

Продължителност на приложението:

По правило, апротинин не се използва по-продължително от 6 часа при операция за байпас на коронарна артерия с екстракорпорално кръвообращение.

Пациенти с бъбречно увреждане:

Клиничният опит до сега показва, че не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно увреждане.

Опитът при пациенти с тежко бъбречно увреждане е ограничен. Поради това апротинин трябва да се прилага само много внимателно. Вижте също точка 5.1 “Фармакодинамични свойства”, 5.2 “Фармакокинетични свойства” и 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество.

Пациентите с положителен резултат от тест за апротинин-специфични IgG антитела са с повишен риск от анафилактични реакции, когато се лекуват с апротинин. Следователно използването на апротинин е противопоказано при тези пациенти. В случай, когато не е възможно изследването за апротинин-специфични IgG антитела, приложението на апротинин при пациенти с подозиран предшествващ контакт през последните 12 месеца е противопоказано.

Няма достатъчно опит, за да може да се оцени ефективността и безопасността на приложението на апротинин при деца.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Trasylo1 трябва да се използва по време на бременност само, ако това е оправдано на базата на внимателна оценка на риска и ползите (вж. точка 4.6 “Бременност и кърмене”).



Алергични/анафилактични реакции може да се развият, когато се използва Trasylol. В случай на повторно приложение (обикновено в рамките на 6 месеца), те могат да бъдат чести (анафилактични реакции при приблизително 5% от пациентите, които са провеждали повторно лечение). Въпреки, че повечето случаи на анафилаксия след повторен контакт се появяват през първите 12 месеца, има също изолирани съобщения за анафилаксия, появили се след повторен контакт повече от 12 месеца след първичното лечение. Във връзка с това е необходима внимателна оценка на риска и ползите от лечението преди всяко приложение на апротинин, особено при пациенти, за които е известно, че вече са получавали апротинин преди (включително фибринови лепила, съдържащи апротинин) или при които предшестващо приложение на апротинин не може да бъде изключено със сигурност, или които имат алергична диатеза, или анамнестични данни за известна лекарствена свръхчувствителност (вж. точка 4.3 “Противопоказания” и 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”).

Трябва винаги да има налично оборудване за лечение по спешност на алергични/анафилактични реакции по време на лечението с апротинин.

Всички пациенти подложени на лечение с Trasylol трябва първо да получат тест доза за да се определи техния потенциал за алергични реакции (вж. точка 4.2 “Дозировка и начин на приложение”). Пациентите трябва да са интубирани преди приложението на тест дозата апротинин и бърза канюлизация трябва да е възможна. Тест дозата трябва да се приложи в операционната.

Препоръчва се да се предприемат незабавно следните **профилактични мерки**, въпреки, че те не могат да осигурят гаранция във всички случаи:

- I.V. приложение на H_1 и H_2 антагонисти, 15 минути преди приложението на тест дозата
- Приложение на тест дозата от 1 ml (10,000 KIU) i.v., последвано от 10 min период на наблюдение при всички пациенти. В повечето случаи тест дозата идентифицира остатъчна реактивност. Ако се развие реакция, Trasylol не трябва да се инфузира.
- След това бавна инфузия на натоварващата доза: 200 ml (2 милиона KIU) Trasylol за период от 20-30 min (с екстракорпорално кръвообращение).

Независимо от тези мерки, по време на инфузията на Trasylol могат да се развият анафилактични реакции. В тези случаи приложението на Trasylol трябва да бъде незабавно преустановено и при необходимост да започне стандартното лечение по спешност (вж. също точка 4.8 “Нежелани лекарствени реакции”).

Резултатите от настоящите проучвания за наблюдение в периода на клинично приложение показват, че апротинин може да причини увреждане на бъбречната функция, особено при пациенти с вече увредена бъбречна функция. Един анализ на всички плацебо-контролирани проучвания при пациенти след операция за байпас на коронарна артерия показва, че при лечение с апротинин има повишение в нивата на серумния креатинин от $>500\ 000\ \text{mg/dl}$ в сравнение с началната стойност (вж. също точка 5.1). Поради това е необходима внимателна оценка на риск/полза преди да се прилага апротинин на пациенти, чиято бъбречна функция е вече увредена и при пациенти с рискови фактори (напр. едновременно лечение с аминокликозиди).

Приложение в хирургията при дълбока артериална хипотермия и циркулаторен арест:

Повишаване на честотата на бъбречната недостатъчност и смъртност в сравнение с възрастово съпоставими и проследени във времето случаи е докладвана при пациенти, лекувани с Trasylol по повод на реконструкция на аортната дъга в дълбока хипотермия.



циркулаторен арест. Следователно апротинин трябва да се използва изключително внимателно и да се поддържа адекватно антикоагулантно покритие с хепарин.

Необходимост от адекватно антикоагулантно покритие при операция за байпас на коронарна артерия:

Апротинин повишава риска от запушване на трасплантата при пациенти, подложени на операция за байпас на коронарна артерия, особено когато пациентите не получат адекватно антикоагулантно покритие.

Необходима е адекватна хепаринизация. Апротинин трябва да се прилага само, ако може да се гарантира необходимото мониториране. Резултатите от използваните за тази цел методи трябва да се интерпретират внимателно, особено ако се използва *in vitro* метод с активирано време на съсирване (АСТ) на цяла кръв. Определянето на АСТ не е стандартизиран коагулационен тест и различните системи за изследване могат по различен начин да бъдат повлияни от апротинин (и други фактори като различните ефекти на разреждане и температура). При целит-активирани системи, апротинин причинява значително вътре индивидуално променливо удължаване на АСТ, но това се наблюдава в много по-малка степен при използване на каолин-активирана система.

Поради това се препоръчва пациентите, които ще се лекуват с апротинин да получат стандартна натоварваща доза хепарин преди да бъдат включени към екстракорпоралното кръвообращение. Натоварващата доза хепарин, включително количеството хепарин добавено към началния обем на апарата сърце-бял дроб, трябва да бъде не по-малко от 350 IU/kg. Допълнително количество хепарин трябва да се прилага или в схема като фиксирана доза (според теглото на пациента и продължителността на екстракорпоралното кръвообращение), или дозата да бъде според АСТ, като се използва каолин-базирана система.

Препоръчва се, в присъствие на апротинин, АСТ да се поддържа на >480 sec по време на екстракорпоралното кръвообращение, ако се използва каолин-базирана система и на >750 sec при целит-базирана система.

Алтернативно, нивата на хепарин и нужното количество хепарин могат да се определят също с помощта на протамин титрационен метод, който не се влияе от апротинин. Натоварващата доза хепарин се определя преди да се приложи апротинин, като най-напред трябва да се тества ефекта от дозата хепарин с протамин титрационен метод. Допълнителното количество хепарин следва да се прилага на базата на нивата хепарин, измерени с протамин титрационния метод. По време на екстракорпоралното кръвообращение нивата на хепарин не трябва да падат под 2,7 IU/ml (2,0 mg/kg) или под нивото, определено предварително при тестване за ефекта от дозата.

При пациенти лекувани с Trasylo^l, използваната за неутрализиране на хепарин в края на екстракорпоралното кръвообращение доза протамин трябва да се базира или на фиксирано отношение към дозата хепарин или да се контролира с протамин титрационен метод.

Важно: Trasylo^l не е продукт съхраняващ хепарина.

Съхраняване на трансплантата:

Експлантираните венозни трансплантати не трябва да се съхраняват в съдържащи кръв перфузионни разтвори, взети с катетър, през които е бил инфузиран апротинин, тъй като това може да повиши риска от запушване на трансплантата.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Ефектите на тромболитични продукти като стрептокиназа, урокиназа и алтеплаза (tPA) се потискат от Trasylo1 по зависим от дозата начин.

Trasylo1 може да повлияе измерването на активираното време на съсирване (ACT) в цяла кръв. Особено при целит-активирани системи, Trasylo1 причинява значителна вътреиндивидуална промяна в удължаването на ACT. Това следва да се има пред вид, ако определянето на ACT се използва за контрол на кръвосъсирването, когато хепарин е приложен по време на кардиопулмоналния байпас (вж. също точка 4.4 “Специални предупреждения и специални мерки при употреба”).

4.6 Бременност и кърмене

Няма данни от подходящи и контролирани клинични проучвания с бременни жени. При проучванията на животни не се установяват данни за тератогенни/ембриотоксични ефекти. При оценка на отношението риск/полза трябва да се има пред вид, че аprotинин може да предизвика появата на тежки нежелани лекарствени реакции, като анафилактични реакции или сърдечен арест, налагащи терапевтична интервенция и може да увреди плода.

Не е известно дали аprotинин се секретира в кърмата. Тъй като аprotинин не е бионаличен след перорално приложение, обаче, всяко количество активно вещество в кърмата не би имало ефект върху кърмачето.

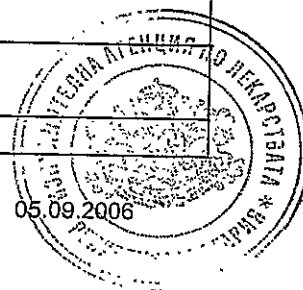
4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не е приложимо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

При прилагане на Trasylo1 могат да се развият следните нежелани лекарствени реакции:

	Честоти ≥0,1% - <1%	Редки ≥0,01% - <0,1%	Много редки <0,01%
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			
Реакции на мястото на инфузията			Реакция на мястото на инжектиране и инфузия, тромбофлебит
Сърдечни нарушения			
Миокардни нарушения	Миокардна исхемия, запушване на коронарна артерия/тромбоза, инфаркт на миокарда		
Перикардни нарушения	Перикарден излив		
Съдови нарушения			



Емболия и тромбоза	Тромбоза	Артериална тромбоза (и съответните органични прояви като такива от страна на бъбреците, белите дробове и мозъка)	Белодробна емболия
Нарушения на кръвта и лимфната система			
Нарушения на кръвосъсирването			Дисеминирана вътресъдова коагулация, коагулопатия
Нарушения на имунната система			
Реакции на остра свръхчувствителност		Алергични реакции, анафилактични/анафилактоидни реакции	Анафилактичен шок (възможно животозастрашаващ)
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища			
Бъбречно нарушение	Бъбречно нарушение, олигурия, остра бъбречна недостатъчност, некроза на бъбречните тубули*		

*Вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба ”

Алергични/анафилактични реакции:

Апротинин-специфични антитела се откриват при приблизително 50% от пациентите след приложение на апротинин за първи път. Симптомите на алергични/анафилактични реакции се проявяват рядко при първото приложение. Честотата може да достигне до 5% след повторно приложение. Едно ретроспективно проучване показва, че честотата на алергичните/анафилактичните реакции се повишава след повторно приложение в рамките на 6 месеца след началното приложение (5,0% до 6 месеца и 0,9% при повече от 6 месеца след първо приложение). Резултатите от ретроспективното проучване показват, че честотата на тежките анафилактични реакции е още по-висока при пациенти, които са били подложени на лечение с апротинин повече от два пъти за период от 6 месеца.

Дори когато второто приложение на апротинин се понесе без симптоми, последващото лечение с Trasylol може да доведе до тежки алергични реакции или анафилактичен шок, в редки случаи с фатален изход.

Могат да се развият следните симптоми на алергична/анафилактична реакция:

Респираторни, торакални и медиастинални:	Астма (bronхоспазъм)
Сърдечно-съдови:	Хипотония
Кожа и подкожна тъкан:	Сърбеж, обрив, уртикария
Стомашно-чревни:	Гадене



Ако се развие алергична реакция, прилагането на Trasylol трябва да бъде незабавно преустановено и да се започне лечение по спешност, напр. веднага да се приложи адреналин/ефедрин, обемно заместващо лечение и кортикостероиди. Няма специфичен антидот. По отношение предпазните мерки, вж. точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”.

Сърдечно-съдови нарушения:

При анализ на обобщени данни от плацебо-контролирани клинични изпитвания с пациенти, подложени на операция за байпас на коронарна артерия, честотата на съобщаваните от изследователите случаи на инфаркт на миокарда при пациентите, лекувани с апротинин е 5,8% в сравнение с 4,8% при пациентите третирани с плацебо, като разликата между групите е 0,98% (апротинин n=3,817 и плацебо n=2,682; статус: април 2005).

При някои проучвания има тенденция за повишена честота на миокарден инфаркт при приложение на апротинин в сравнение с плацебо, докато други проучвания показват по-ниска честота в сравнение с плацебо.

При многоцентрово проучване с пациенти, подложени на първична операция за байпас на коронарна артерия, се наблюдава повишен риск от запушване на трансплантата при лекуваните с Trasylol пациенти в сравнение с третирани с плацебо. Този резултат е съществено повлиян в негативна посока в два центъра. В единия център хепаринизирането е било неадекватно, докато в другия център не е използвана стандартна техника за консервиране на трансплантата. Използването на кръв от катетри за инфузиране на апротинин за консервиране на трансплантата категорично не се препоръчва (по отношение хепаринизацията и консервирането на трансплантата, вж. също точка 4.4 “Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба”). Няма разлики между групите в това проучване по отношение честотата на инфаркт на миокарда или летален изход.

4.9 Предозиране

Няма съобщения за симптоми на предозиране или интоксикация. Няма антидот.

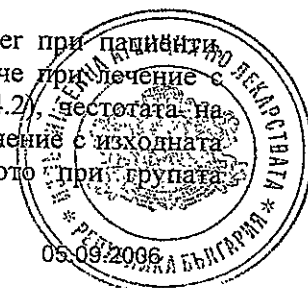
5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антифибринолитик, протеиназен инхибитор
АТС код: B02AB01 апротинин

Апротинин е широкоспектърен протеиназен инхибитор, който има антифибринолитични свойства. Формирайки обратими стехиометрични ензим-инхибитор комплекси, апротинин действа като инхибитор на човешки трипсин, плазмин, плазмен каликреин и тъканен каликреин, като по този начин инхибира фибринолизата.

Анализът на данните от плацебо-контролирани проучвания на Bayer при пациенти, подложени на операция за байпас на коронарна артерия показват, че при лечение с апротинин в съответствие с препоръчаната дозировка (вж. точка 4.2), честотата на повишени стойности на серумния креатинин с >500 000 mg/dl в сравнение с изходната стойност е статистически по-висока – 9,0% (185/2,047), отколкото при групата



третирана с плацебо – 6,6% (129/1,957) (отношение 1,41 (1,12-1,79)). В голямата част от случаите постоперативното бъбречно увреждане не е тежко и е обратимо. Честотата на повишените стойности на серумния креатинин с $>2,0$ mg/dl, в сравнение с изходната стойност е приблизително същата при групата, лекувана с апротинин и групата третирана с плацебо (1,1% в сравнение с 0,8%) (отношение 1,16 (0,73-1,85)) (вж. също точка 4.4).

Апротинин инхибира също контактното активиране в предварителната фаза на коагулацията, в която едновременно се иницира коагулация и се стимулира фибринолиза. При специалните условия на кардиопулмонарен байпас и медираното от чужда повърхност контактното активиране, допълнителното инхибиране на плазменния каликреин допринася за желанния ефект, който като цяло може да се опише като минимизиране на смущенията в системата на коагулация и фибринолиза.

Апротинин модулира системния възпалителен отговор, развиващ се при операция за кардиопулмонарен байпас. Това води до активиране на различни взаимно свързани системи (хемостаза, фибринолиза, клетъчни и хуморални възпалителни реакции). Чрез инхибиране на множество медиатори (като каликреин, плазмин, трипсин), апротинин отслабва възпалителния отговор, фибринолизата и образуване на тромбин.

Апротинин инхибира освобождаването на цитокини, свързани с възпалителния отговор и поддържа гликопротеиновата хомеостаза. Апротинин намалява загубата на гликопротеин (GrIb и GrIIb/IIIa) в тромбоцитите и предотвратява експресирането на провъзпалителните адхезивни гликопротеини (като CD11b) в гранулоцитите.

По време на оперативна интервенция с кардиопулмонарен байпас, апротинин променя възпалителния отговор, което води до намалена нужда от алогенно кръвопреливане, намалява кървенето и намалява повторното изследване за кървене на медиастинума.

5.2 Фармакокинетични свойства

Белтъчно свързване и разпределение

След венозно инжектиране на апротинин, непромененият апротинин бързо се разпределя в екстрацелуларното пространство, което води до намаляване на плазмените концентрации с начално време на елиминационен полуживот 0,3–0,7 часа. Елиминационният полуживот в терминалната фаза на елиминиране (приблизително 5 h след приложението) е приблизително 5–10 h.

Средните интраоперативни концентрации в състояние на устойчиво равновесие са 175–281 KIU/ml при пациенти, лекувани с апротинин при сърдечна операция при следната схема на дозиране: 2 милиона KIU като начална венозна инфузия, 2 милиона KIU добавени към началния обем на апарата сърце-бял дроб, 500 000 KIU/h като непрекъснатата инфузия до края на операцията. Средните интраоперативни плазмени концентрации в стационално състояние след приложение на половината доза са 110–164 KIU/ml.

Сравнителните проучвания при здрави индивиди, при пациенти оперирани за кардиопулмонарен байпас и жени с хистеректомия показват наличието на линейна фармакокинетика в диапазон на дозата от 50 000 до 2 милиона KIU.



Свързването на апротинин с плазмените протеини се определя *ex vivo* в плъхове с метод на ултрацентрифугиране. Приблизително 20% от антифибринолитичната активност се открива в несвързана форма в свободната от протеин фаза и приблизително 80% се свързва с плазмените белтъци (протеини).

Обемът на разпределение в състояние на устойчиво равновесие при хора е приблизително 20 l, като общият клирънс е приблизително 40 ml/min.

Апротинин се натрупва в бъбреците и в по-малка степен в хрущялите. Бъбречното натрупване (акумулиране) се причинява от свързване към ресничестия край на епителиалните клетки в проксималните тубули и чрез акумулиране във фаголизозомите на тези клетки. Натрупването в хрущялите е в резултат на афинитета на алкалния апротинин към киселите протеоглигани.

Концентрациите в други органи са също толкова големи като тези в серума. Най-ниски концентрации са измерени в мозъка. На практика апротинин не преминава през кръвно-мозъчната бариера.

Много малко количество апротинин преминава през плацентата.

Няма проучвания върху секретирането на апротинин в кърмата. Тъй като апротинин не е бионаличен след орално приложение, обаче, всяко количество активно вещество налично в кърмата не би имало никакъв ефект върху кърмачето.

Метаболизъм, елиминиране и екскреция

Апротининовата молекула се метаболизира до по-къси пептиди или аминокиселини в резултат на лизозомалната активност в бъбреците. При хора бъбречната екскреция на активен апротинин представлява по-малко от 5% от дозата.

След инжектиране на ¹³¹Иод-маркиран апротинин, здравите индивиди екскретират 25–40% от маркираното съединение в урината за 48 часа. Тези метаболити нямат ензимна инхибиторна активност.

Няма фармакокинетични проучвания при пациенти в крайна фаза на бъбречна недостатъчност. Проучванията при пациенти с бъбречна недостатъчност не показват наличие на значими разлики по отношение на фармакокинетичните показатели или профил на нежеланите лекарствени реакции. Поради това не се налага специфично коригиране на дозата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Остра токсичност

След еднократно венозно инжектиране, LD₅₀ на апротинин е 2,5-6,5 милиона КIU/kg при мишки, 2,5-5 милиона КIU/kg при плъхове, над 1,36 милиона КIU/kg при кучета и 500 000 КIU/kg при зайци.

При плъхове, морски свинчета, зайци и кучета, бързото инжектиране на много високи дози (> 150 000 КIU/kg) причинява спадане на кръвното налягане с различна тежест, независимо от това, че този ефект отзвучава бързо.

При друго проучване, кучета получават много високи дози под формата на еднократна венозна инфузия (340 000 КIU/kg за 4 h до 1 360 000 КIU/kg за 8 h). Тези дози са еквивалентни на 3-10 пъти най-високите дози прилагани при хора. При това проучване



са наблюдавани псевдоалергични реакции и леко до средно-тежко натрупване на апротинин в клетките на проксималните бъбречни тубули. Концентрацията на N-ацетилглюкозамин в урината е увеличена, но всички останали параметри на бъбречната функция остават непроменени. В края на 10-дневния период на възстановяване хистологичните промени не са напълно преодолени.

Хронична токсичност

Интраперитонеалното приложение при плъхове на 10 000 - 300 000 КIU/kg/ден в продължение на 13 седмици води до намаляване на теглото. Увреждане на бъбречната функция не се наблюдава, макар че теглото на бъбреците се увеличава. Хистопатологичното изследване показва натрупване на апротинин в клетките на проксималните бъбречни тубули, особено в двете групи на най-висока доза (150 000 и 300 000 КIU/kg). Нито една от тези промени не е преценена като постоянна и не се наблюдава увреждане на гломерулите.

При друго проучване с плъхове, всички функционални и морфологични промени в бъбреците се преодоляват в рамките на 35-дневния период на възстановяване. Само относителното тегло на бъбреците при женски индивиди и мъжки плъхове от групите с най-високите дози остават повишени.

При кучета са извършени различни проучвания, с интраперитонеално или венозно приложение на дози между 5 000 и 500 000 КIU/kg за период до 16 седмици. Както при проучванията на плъхове, тубуларният епител на бъбреците е основната мишена. Всички функционални и морфологични промени се оказват обратими след периода на възстановяване за съответното проучване.

Репродуктивна токсичност

Токсичните свойства на апротинин по отношение на репродукцията не са адекватно проучени. Няма достатъчно проучвания за ефекта върху фертилитета, фазата на развитие на плода или постнаталните последствия при пренатално въздействие. При плъхове се наблюдава следното: повишена пренатална и постнатална смъртност, постнатална забавен растеж при новородени след пренатално въздействие, удължаване на гестационния период и на раждането след приложение на апротинин малко преди края на бременността и дегенеративни промени в епидидимиса на възрастни животни. Опитът с приложение при бременни животни е ограничен до периода около раждането.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид, вода за инжекции.



6.2 Несъвместимости

TrasyloI трябва да се приема за несъвместим с други лекарствени продукти.

Приложението в смесени инфузии трябва да се избягва.

TrasyloI е съвместим, обаче, със следните разтвори: 20% глюкоза, Рингер лактат, хидроксетил скорбяла.

6.3 Срок на годност

3 години.

TrasyloI не трябва да се използва след срока на годност.

TrasyloI е бистър и безцветен инфузионен разтвор. Флаконите с мътно съдържание или промяна в оцветяването не трябва да се използват.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява при температура под 25 °С.

6.5 Данни за опаковката

TrasyloI 500 000:

Стъклени, безцветни флакони, 2 хидролитичен тип.

Флакони по 500 000 КIU/50 ml x 1, x 5.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Bayer HealthCare AG

D-51368 Leverkusen, Германия

Tel.: +49 214 30-5 13 48

Fax: +49 214 30-5 15 98

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

20020392

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА

20.05.2002



10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2007

Aprotinin/CCDS13/2006

