

Инструкции за употреба: Информация за потребителя

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА 06.06.05

BAYER CROSS *Trasylol*[®] 500 000

Активно вещество: концентриран апротинин разтвор
Инфузионен разтвор

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да използвате това лекарство.

- Запазете тази листовка – може да имате нужда да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява *Trasylol 500 000* и за какво се използва?
2. Преди да използвате *Trasylol 500 000*.
3. Как да използвате *Trasylol 500 000*?
4. Възможни нежелани реакции.
5. Съхранение на *Trasylol 500 000*.
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА *TRASYLOL 500 000* И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА?

Trasylol 500 000 е протеиназен инхибитор, съдържащ високо пречистени естествени полипептиди, получени от говежди бял дроб.

Trasylol 500 000 се използва превантивно за намаляване на кръвозагубата и кръвопреливанията при пациенти, подложени на операция за байпас на коронарна артерия с апарат сърце-бял дроб, които са с повишен риск от кръвозагуба или кръвопреливане.

2. ПРЕДИ ДА ИЗПОЛЗВАТЕ *TRASYLOL 500 000*

Trasylol 500 000 не трябва да се използва:

- При пациенти, които са свръхчувствителни към активното вещество;
- В случай на положителен резултат от тест за апротинин-специфични IgG антитела;
- В случай на подозирано предшестващо използване на апротинин през последните 12 месеца, ако не е възможно да се направи тест за апротинин-специфични IgG антитела

Няма достатъчно опит, за да се направи оценка на ефективността и безопасността на апротинин при деца.

Специални мерки при прилагане на *Trasylol 500 000*:

Trasylol 500 000 трябва да се използва по време на бременност само, ако това е оправдано, след внимателна оценка на полза/риск (вижте точка “Бременност и кърмене”).

Възможни са реакции на свръхчувствителност след прилагане на *Trasylol 500 000*, като в някои случаи могат да бъдат тежки или животозастрашаващи. Ако се използва многократно (особено



в рамките на 6 месеца), тези реакции могат да бъдат чести (виж също точка 4, “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ”).

Поради риска от алергични реакции се налага внимателна оценка на риск/полза от лечението, преди всяко приложение на *Trasylol 500 000*, особено при пациенти, за които е известно, че са получавали активното вещество апротинин (включително фибринови лепила, съдържащи апротинин) преди, 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.

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 трябва да има възможност за бързо каниюлиране. 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 **H₁ и H₂ 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 установява 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).
- Трябва винаги да има готовност за спешно лечение на реакциите на свръхчувствителност.

Независимо от тези мерки при инфузията на *Trasylol 500 000* могат да се развият реакции на свръхчувствителност. В тези случаи, приложението на *Trasylol* трябва да бъде незабавно прекратена и ако е необходимо да се започне обикновено прилаганото противоалергично лечение (вж. точка 4, “ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ 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 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 дълбоко понижаване (хипотермия) на телесната температура 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 с циркулаторен арест. Следователно апротинин трябва да се използва изключително внимателно и да се поддържа адекватно антикоагулантно покритие с хепарин.



Необходимост от адекватно потискане на коагулацията при операция за сърдечен байпас:

Trasylol 500 000 повишава риска от запушване на трансплантата при пациенти, подложени на операция за сърдечен байпас, особено когато пациентите не получат адекватно антикоагулантно покритие.

Необходима е адекватна хепаринизация, а *Trasylol 500 000* 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 в случай на *in vitro* мониториране с метод с активирано време на съсирване (ACT) на цяла кръв. Определянето на ACT не е стандартизиран коагулационен тест и различните системи за изследване могат по различен начин да бъдат повлияни от *Trasylol 500 000* (и други фактори като различните ефекти на разреждане и температура). При целит-активирани системи, *Trasylol 500 000* причинява значително вътре индивидуално променливо удължаване на ACT, 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 *Trasylol 500 000* да получат стандартна натоварваща доза хепарин преди да бъдат включени към апарат сърце-бял дроб. Началната доза хепарин, включително количеството хепарин добавено към началния обем на апарата сърце-бял дроб, 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 свързването с апарата сърце-бял дроб), или дозата да бъде според ACT, като се използва каолин-активирана система.

Препоръчва се ACT да се поддържа на >480 sec по време на свързването с апарата сърце-бял дроб, ако *Trasylol 500 000* се прилага едновременно с каолин-активирана система и на >750 sec при целит-ективирана 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 *Trasylol*, 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:

Trasylol не е продукт съхраняващ хепарина.

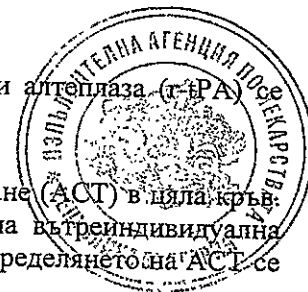
Съхраняване на трансплантата:

Експлантираните венозни трансплантати не трябва да се съхраняват в съдържащи кръв разтвори, взети с катетър, през които е бил инфузиран *Trasylol 500 000*, тъй като това може да повиши риска от запушване на трансплантата.

Ако *Trasylol 500 000* се прилага с други медикаменти:

Ефектите на тромболитични продукти като стрептокиназа, урокиназа и алтеплаза (t-PA) потискат от *Trasylol* по зависим от дозата начин.

Trasylol може да повлияе измерването на активираното време на съсирване (ACT) в цяла кръв. Особено при целит-активирани системи, *Trasylol* причинява значителна вътреиндивидуална промяна в удължаването на ACT. Това следва да се има пред вид, ако определянето на ACT се



използва за мониториране на антикоагулацията по време на хепаринизацията при екстракорпорално кръвообращение (вж. също “Специални мерки при прилагане на *Trasylol 500 000*”).

Бременност и кърмене:

Няма данни от подходящи и контролирани клинични проучвания с бременни жени. При проучванията на животни не се установяват данни за увреждащи зародиша ефекти. При оценка на отношението риск/полза трябва да се има пред вид, че *Trasylol 500 000* може да предизвика появата на тежки нежелани лекарствени реакции, като анафилактични реакции или сърдечен арест, налагащи медицинска интервенция и с възможност да се стигне до увреждане на плода.

Не е известно дали *Trasylol 500 000* се секретира в кърмата. Тъй като активното вещество не прониква в кръвообращението след орално приложение, обаче, всяко количество активно вещество в кърмата не би имало ефект върху кърмачето.

Шофиране и работа с машини:

Не е приложимо.

3. КАК ДА ИЗПОЛЗВАТЕ *TRASYLOL 500 000*?

Доза:

Поради риска от алергични/анафилактични реакции, на всички пациенти се прави тест с 1 ml (10 000 КIU) *Trasylol 500 000* преди всяко лечение с *Trasylol 500 000*, с последващ период на наблюдение от 10 минути (за повече информация, вж. “Специални мерки при прилагане на *Trasylol 500 000*”).

Препоръчва се следната дозировка

При операция за сърдечен байпас с апарат сърце-бял дроб:

Натоварваща доза от 2 милиона КIU като инфузия за 20-30 минути в началото на операцията, последвана от непрекъсната инфузия от 250 000 - 500 000 КIU/час до края на операцията. Други 2 милиона КIU трябва да се поставят в помпата на апарата сърце-бял дроб (АСБ). Поради риска от физическа несъвместимост между хепарин и *Trasylol 500 000*, тези вещества трябва да се прибавят по начин осигуряващ адекватно разреждане на началния разтвор в помпата.

Като цяло, общата доза за едно лечение не трябва да надхвърля 7 милиона КIU.

Начин на приложение:

Флаконите трябва да се отварят непосредствено преди използване и неизползваното количество да се изхвърля.

Trasylol 500 000 трябва да се прилага венозно през централен венозен път, който не трябва да се използва за прилагане на друго лекарство.

Trasylol 500 000 трябва винаги да се приема за физически несъвместим с други лекарствени продукти. Да се избягва прилагането в смесени инфузии. *Trasylol 500 000* е съвместим, обаче, със следните разтвори: 20% глюкоза, Рингер лактат, хидроксетил скорбяла.

Trasylol 500 000 трябва винаги да се прилага само на пациенти в легнало положение и чрез бавна (максимум 5-10 ml/min) венозна инжекция или инфузия.

Продължителност на лечението:

По правило, аprotинин не трябва да се използва по-дълго от 6 часа при операция за сърдечен байпас с използване на апарат сърце-бял дроб.



Пациенти с бъбречно увреждане:

Клиничният опит досега не показва необходимост от корекция на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция.

Опитът при пациенти с много тежки форми на бъбречна недостатъчност е ограничен. Поради това аprotинин трябва да се прилага само много внимателно. Вж. също "Специални мерки при прилагане на *Trasylol 500 000*".

Ако сте приложили повече от необходимата доза *Trasylol 500 000*:

Досега няма известни симптоми на предозиране или отравяне. Няма антидот.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, *Trasylol 500 000* може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Нежеланите лекарствени реакции се оценяват на базата на следните честоти на проявление:

Много често:	При повече от 1 на 10 лекувани пациента
Често:	Между 1 на 10 и 1 на 100 лекувани пациента
Нечесто:	Между 1 на 100 и 1 на 1,000 лекувани пациента
Редки:	Между 1 на 1,000 и 1 на 10,000 лекувани пациента
Много редки:	По-малко от 1 на 10,000 лекувани пациента, включително изолирани случаи

При прилагане на *Trasylol 500 000* може да се развият следните нежелани лекарствени реакции:

	Нечести	Редки	Много редки
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение			Реакция в мястото на инжектиране и инфузиране, възпаление на вените
Ефекти върху сърцето	Намален кръвоток към сърдечния мускул, Блокиране на коронарна артерия от кръвосъсирек, инфаркт на миокарда, събиране на течност в сърдечната торбичка (перикардиален излив)		
Съдови ефекти	Неспецифично образуване на кръвен съсирек	Образуване на кръвен съсирек в артериите със специфични за органите последиствия в	Блокиране на кръвоносни съдове в белите дробове (белодробен емболизъм)

		органи като бъбреци, бели дробове и мозък	
<i>Ефекти върху кръвта и лимфната система</i>			Нарушение на кръвосъсирването (коагулопатия)
<i>Ефекти върху имунната система</i>		Леки до средно тежки алергични реакции, тежки реакции на свръхчувствителност (анафилактични/анафилактоидни реакции)	Тежки реакции на свръхчувствителност засягащи цялото тяло, които могат да бъдат животозастрашаващи (анафилактичен шок)
<i>Ефекти върху бъбреците и пикочните пътища</i>	Бъбречно увреждане, намалена екскреция на урина, остра бъбречна недостатъчност, некроза на бъбречните тубули*		

*Вж. "Специални мерки при прилагане на *Trasylol 500 000*"

Допълнителна информация за реакции на свръхчувствителност:

Trasylol 500 000-специфични антитела се откриват при приблизително 50% от пациентите след приложение на *Trasylol 500 000* за първи път. Реакциите на свръхчувствителност, обаче, са редки при пациенти, които не са имали предхождащ контакт с *Trasylol*. При повторно приложение честотата им може да достигне до 5% (5.0% до 6 месеца и 0.9% при повече от 6 месеца след началното приложение). Честотата на тежките реакции на свръхчувствителност е още по-висока при пациенти, които са били подложени на лечение с *Trasylol* повече от два пъти за период от 6 месеца.

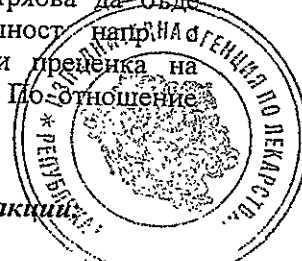
Дори когато второто приложение на аprotинин се понесе без симптоми, последващото лечение с *Trasylol 500 000* може да доведе до тежки алергични реакции или анафилактичен шок, в редки случаи с фатален изход.

Симптомите, които могат да се появят при реакции на свръхчувствителност засягат:

- Дихателната система: астма и недостиг на въздух (задух)
- Сърдечно-съдова система: понижение на кръвното налягане
- кожа: обрив, копривен обрив и сърбеж
- стомашно-чревна система: гадене

Ако се развие реакция на свръхчувствителност, прилагането на *Trasylol* трябва да бъде незабавно преустановено и да се започне веднага лечение по спешност, например с адреналин/ефедрин, обем-заместващо лечение и кортикостероиди, ако при преценка на състоянието се установи, че това е необходимо. Няма специфичен антидот. По отношение на предпазните мерки, вж. "Специални мерки при прилагане на *Trasylol 500 000*".

Допълнителна информация за сърдечно-съдовите нежелани лекарствени реакции:



При общия анализ на плацебо-контролирани клинични изпитвания с пациенти подложени на операция за сърдечен байпас, се наблюдава следната честота на инфаркт на миокарда: 5.8% при лекуваните с *Trasylol* в сравнение с 4.8% при пациентите третирани с плацебо, като разликата между групите е 0.98%. При някои проучвания има тенденциозно висока честота на миокарден инфаркт при приложение на *Trasylol* в сравнение с плацебо, докато при други наблюдаваната честота в сравнение с плацебо е по-ниска. При проведено в много центрове проучване с пациенти подложени на първична операция за сърдечен байпас, се наблюдава повишен риск от запушване на трансплантата при лекуваните с *Trasylol* пациенти в сравнение с третираниите 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 *Trasylol* за консервиране на трансплантата въобще не се препоръчва (по отношение хепаринизацията и консервирането на трансплантата, вж. също "Специални мерки при прилагане на *Trasylol 500 000*"). Няма разлики между групите в това проучване по отношение честотата на инфаркт на миокарда или летален изход.

Ако забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля, уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА *TRASYLOL 500 000*

Не използвайте след срока на годност отбелязан на външната опаковка и контейнера. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Условия на съхранение:

Да се съхранява под 25 °С.

Да не се прилагат флакони с мътно съдържание или оцветяване.

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа *Trasylol 500 000*:

Активното вещество е концентриран разтвор апротинин.

Един флакон от 50 ml *Trasylol 500 000* съдържа концентриран апротинин разтвор, еквивалентен на 500 000 КIU (Каликреин потискащи единици) (приблизително 277,78 Ph. Eur. Единици). Всеки милилитър съдържа 10 000 КIU.

Другите съставки са натриев хлорид и вода за инжекции.

Как изглежда *Trasylol 500 000* и съдържание на контейнера:

Trasylol 500 000 е бистър, безцветен, стерилен и изотоничен инфузионен разтвор с рН 4,5-6,5.

Trasylol 500 000 се предлага в следните опаковки:

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

Притежател на разрешението за употреба

Bayer HealthCare AG

D-51368 Leverkusen, Германия

Tel.: +49 214 30-5 13 48



Факс: +49 214 30-5 15 98

Производител
Bayer HealthCare AG, Leverkusen, Германия

Дата на последната редакция на текста
Януари 2007

