

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

TRASYLOL; 277,8 j. Ph. Eur. (500 000 KIU); roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda butelka 50 ml zawiera stężony roztwór aprotyniny (*Aprotininum*) o aktywności 277,8 j. Ph. Eur. (około 70 mg aprotyniny), co odpowiada 500 000 KIU (jednostek inaktywacji kalikreiny), w sterylnym, izotonicznym roztworze chlorku sodu.

Substancje pomocnicze, patrz: punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

bezbarwny, klarowny roztwór do infuzji

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Trasyol stosuje się profilaktycznie w celu zmniejszenia utraty krwi oraz zmniejszenia ilości krwi potrzebnej do przetoczenia u pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego, u których występuje zwiększone ryzyko utraty krwi lub konieczności jej przetaczania.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

U każdego pacjenta przed podaniem aprotyniny należy przeprowadzić test wykrywający specyficzne dla aprotyniny przeciwciała IgG (patrz punkt 4.3)

Poniższy schemat dawkowania i sposób podawania jest zalecany dla dorosłych pacjentów.

Dawkowanie:

W związku z ryzykiem wystąpienia reakcji alergicznych, w tym reakcji anafilaktycznych, przed podaniem produktu leczniczego Trasyol należy każdemu pacjentowi podać dawkę próbną w ilości 1 ml (5,6 j. Ph. Eur. = 10 tys. KIU) aprotyniny, a następnie obserwować przez 10 minut. Jeżeli nie zaobserwuje się wystąpienia działań niepożądanych po podaniu dawki próbnej, można podać dawkę terapeutyczną. Blokując receptor histaminowy można stłumić lub osłabić natychmiastowe reakcje antygenowe. Blokery receptorów histaminowych H₁ oraz H₂ można podać 15 minut przed dawką próbną. W każdym wypadku należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu medycznego oraz leków na wypadek wystąpienia u pacjenta reakcji anafilaktycznych i alergicznych (patrz punkt 4.4).

Z reguły nie należy przekraczać całkowitej dawki 700 ml (7 milionów KIU) aprotyniny w trakcie jednego cyklu leczenia.

Dawkę wysycającą 555 j. Ph. Eur. do 1111,1 j. Ph. Eur. (1 do 2 mln. KIU) podaje się we wstrzyknięciu lub wlewie dożylnym, powoli przez 20 do 30 min po rozpoczęciu znieczulenia, przed nacięciem mostka. Następne 555 j. Ph. Eur. do 1111,1 j. Ph. Eur. (1 do 2 mln. KIU) dodaje się do płynów wypełniających aparaturę do krążenia pozaustrojowego. Następnie podawanie produktu leczniczego Trasyol kontynuuje się stosując wlew ciągły w dawce 138,9 j. Ph. Eur. do 277,8 j. Ph. Eur. (250 do 500 tys. KIU) na godzinę, aż do zakończenia zabiegu chirurgicznego.

Aby uniknąć fizycznej niezgodności pomiędzy aprotyniną i heparyną w fazie dodawania ich do płynu wypełniającego aparaturę do krążenia pozaustrojowego, każdą z substancji należy dodawać w czasie recyrkulacji pompy, aby zapewnić właściwe rozcieńczenie każdej z nich przed zmieszaniem z innymi składnikami.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek:

dotychczasowe doświadczenie kliniczne wskazuje, że nie jest konieczne dostosowywanie dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci:

nie badano skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Trasylol u niemowląt, dzieci oraz młodzieży.

Pacjenci w podeszłym wieku:

dotychczasowe doświadczenie kliniczne nie wykazuje różnic w odpowiedzi na produkt leczniczy Trasylol u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania:

Wszystkie dożylnie dawki aprotyniny powinny być podawane przez centralne wkłucie dożylnie. Nie należy podawać równocześnie innych produktów leczniczych za pomocą tego samego zestawu do wlewu dożylnego, którym podawany jest produkt leczniczy Trasylol.

Trasylol należy podawać **powoli** (z maksymalną szybkością infuzji: 5 do 10 ml/min) we wstrzyknięciu lub krótkiej infuzji dożylniej, wyłącznie pacjentom znajdującym się w pozycji leżącej.

Czas podawania:

Z reguły produktu leczniczego Trasylol nie należy podawać dłużej niż przez 6 godzin podczas zabiegu pomostowania aortalno-wieńcowego z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na aprotyninę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z dodatnim wynikiem testu na obecność specyficznych dla aprotyniny przeciwciał IgG są narażeni na większe ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych podczas leczenia aprotyniną.

W związku z tym podawanie aprotyniny jest przeciwwskazane u tych pacjentów.

W przypadku, gdy wykonanie testu na obecność specyficznych dla aprotyniny przeciwciał IgG nie jest możliwe przed rozpoczęciem leczenia, przeciwwskazane jest podawanie aprotyniny pacjentom, co do których zachodzi podejrzenie, że byli poddani ekspozycji na aprotyninę w czasie ostatnich 12 miesięcy.

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aprotynina może być stosowana w czasie ciąży tylko po uważnej ocenie ryzyka i korzyści (patrz punkt 4.6.).

Ze względu na możliwość wystąpienia reakcji alergicznej po podaniu aprotyniny (patrz punkt 4.3 i 4.8) należy dokładnie ocenić stosunek ryzyka do korzyści, zwłaszcza, jeśli pacjent otrzymywał aprotyninę w wywiadzie (w tym kleje tkankowe zawierające aprotyninę). Do większości przypadków reakcji anafilaktycznych dochodzi wówczas, gdy ponowna ekspozycja na aprotyninę ma miejsce w ciągu 12 miesięcy od pierwszego zastosowania. Tym nie mniej, opisywano pojedyncze przypadki anafilaksji, do której dochodziło po okresie dłuższym niż 12 miesięcy.

W każdym wypadku należy zapewnić dostęp do odpowiedniego sprzętu medycznego oraz leków na wypadek wystąpienia u pacjenta reakcji anafilaktycznych i alergicznych.

Każdy pacjent leczony aprotyniną powinien najpierw otrzymać dawkę testową produktu leczniczego w celu oceny potencjalnego ryzyka wystąpienia reakcji alergicznych (patrz punkt 4.2). Przed podaniem dawki testowej aprotyniny pacjenta należy zaintubować oraz zapewnić możliwość szybkiej kaniulacji. Dawkę testową należy podawać jedynie na sali operacyjnej.

Każdemu pacjentowi należy podać dawkę próbną w ilości 1 ml aprotyniny (5,556 j Ph.Eur; 10000 KIU), a następnie obserwować przez co najmniej 10 minut przed podaniem dawki nasycającej, zgodnie z informacją w punkcie 4.2. Blokery receptorów histaminowych H₁ oraz H₂ można podać 15 minut przed dawką próbną.

Dawka terapeutyczna może wywołać reakcję anafilaktyczną nawet wówczas, jeśli nie wystąpiły niekorzystne objawy po 1 ml dawce próbnej. Należy wówczas natychmiast przerwać podawanie produktu leczniczego Trasylol, a jeżeli trzeba - zastosować standardowe dla anafilaksji postępowanie ratunkowe.

Wyniki ostatnio opublikowanych badań obserwacyjnych wskazują, że aprotynina może wywołać zaburzenia czynności nerek, szczególnie u pacjentów, u których wcześniej stwierdzono nieprawidłową czynność nerek. Analiza wszystkich zbiorczych danych z badań kontrolowanych placebo u pacjentów poddawanych pomostowaniu aortalno-więcowemu wykazała podwyższenie stężenia kreatyniny w surowicy krwi powyżej 0,5 mg/dl względem wartości wyjściowej u pacjentów, u których zastosowano aprotyninę (patrz punkt 5.1). Dlatego u pacjentów ze stwierdzanymi wcześniej zaburzeniami czynności nerek lub z czynnikami ryzyka (takimi jak jednoczesne leczenie aminoglikozydami) zaleca się uważne rozważenie korzyści względem ryzyka przed podaniem aprotyniny.

Istnieją doniesienia o zwiększonej śmiertelności oraz zwiększonym ryzyku wystąpienia niewydolności nerek (w porównaniu z danymi uzyskanymi wcześniej u osób w podobnym wieku) u pacjentów, którym podano aprotyninę w trakcie operacji piersiowego odcinka aorty, u których zastosowano całkowite zatrzymanie krążenia w warunkach głębokiej hipotermii. Z tego względu w tej grupie pacjentów aprotynina musi być stosowana ze szczególną ostrożnością; należy przy tym zapewnić odpowiednie leczenie antykoagulacyjne (heparyna).

Dodatkowe wskazówki dotyczące zaleceń odnośnie utrzymywania odpowiedniej antykoagulacji podczas zastosowania krążenia pozaustrojowego przy jednoczesnym podawaniu aprotyniny:

1/ czas krzepnięcia po aktywacji (ACT)

ACT nie jest standaryzowanym testem koagulacyjnym; wpływ aprotyniny na wyniki testu ACT zależy od sposobu jego wykonywania (i innych czynników, takich jak: różne rozcieńczenia i temperatura). Zaobserwowano, że aprotynina w mniejszym stopniu zawyża wyniki uzyskiwane w testach ACT z zastosowaniem koaliny jako aktywatora w porównaniu z testami ACT z zastosowaniem celitu. W oznaczeniach prowadzonych w obecności aprotyniny zaleca się, aby minimalny ACT z zastosowaniem celitu jako aktywatora utrzymywał się na poziomie > 750 s w czasie, gdy stosowane jest krążenie pozaustrojowe. Przy zastosowaniu metod z kaolinem minimalny rekomendowany czas ACT wynosi 480 sekund.

2/ podawanie heparyny w równych dawkach

Zaleca się, aby standardowa dawka wysycająca heparyny podawana przed kaniulacją serca oraz dodawana do płynów wypełniających aparaturę do krążenia pozaustrojowego wynosiła przynajmniej 350 j. m./kg mc. Pozostałą heparynę należy podawać w równych dawkach, uwzględniając masę pacjenta oraz czas trwania zabiegu.

3/ ustalanie stężeń heparyny

Metodą oznaczania stężenia heparyny, która nie zależy od aprotyniny jest miareczkowanie protaminą. Zapotrzebowanie na heparynę należy oznaczyć przed podaniem aprotyniny, aby ustalić wielkość dawki wysycającej heparyny. Kolejne dawki należy podawać na podstawie wyznaczonych w teście

miareczkowym stężeniu. Stężenie heparyny w trakcie stosowania krążenia pozaustrojowego nie powinno osiągać wartości poniżej 2,7 U/ml (2,0 mg/kg) lub poniżej wartości wyznaczonych w teście przed podaniem aprotyny.

Neutralizacja działania antykoagulacyjnego heparyny przez protaminę przeprowadzana po zakończeniu stosowania krążenia pozaustrojowego u pacjentów leczonych aprotyniną powinna uwzględniać stały współczynnik do ilości podanej heparyny lub kontrolowanie z wykorzystaniem miareczkowania protaminą.

Uwaga: aprotynina nie jest czynnikiem pozwalającym na redukcję dawki heparyny.

4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Aprotynina w sposób zależny od dawki hamuje działanie leków trombolitycznych, takich jak: streptokinaza, urokinaza i alteplaza (tPA).

4.6. Ciąża i laktacja

Aprotynina może być stosowana w czasie ciąży tylko w przypadkach zagrożenia życia matki. Brak jest danych na temat stosowania leku u kobiet w ciąży. Przenikanie przez łożysko w czasie porodu jest bardzo ograniczone.

Brak danych na temat przenikania aprotyny do mleka kobiet karmiących piersią. W przypadku konieczności podania produktu leczniczego karmiącej matce, powinna ona przerwać karmienie piersią podczas i przez 48 godzin po zakończeniu podawania aprotyny.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Produkt leczniczy Trasylol nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

4.8 Działania niepożądane

Reakcje alergiczne i anafilaktyczne:

U pacjentów, którym wcześniej nie była podawana aprotynina reakcje alergiczne, w tym anafilaktyczne, występują rzadko. W przypadkach ponownej ekspozycji na produkt leczniczy Trasylol częstość występowania reakcji alergicznych i anafilaktycznych może sięgać 5% jeśli nastąpiło ono w okresie 6 miesięcy od pierwszego podania. Jeśli upłynęło więcej niż 6 miesięcy od ostatniej ekspozycji na produkt leczniczy prawdopodobieństwo takich reakcji zmniejsza się do 0,9%. Analiza retrospektywna sugeruje, że częstość występowania ciężkiej reakcji anafilaktycznej na aprotyninę może być jeszcze wyższa, jeśli pacjent otrzyma produkt leczniczy więcej niż dwa razy w ciągu 6 miesięcy. Nawet jeśli drugie podanie leku przebiegało bez objawów nietolerancji przy kolejnym podaniu leku może wystąpić ciężka reakcja alergiczna lub wstrząs anafilaktyczny, który w bardzo rzadkich przypadkach może być zakończony zgonem (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Objawy reakcji alergicznej i anafilaktycznej mogą obejmować:

zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia – skurcz oskrzeli
zaburzenia krwi i układu chłonnego – obniżenie ciśnienia tętniczego krwi
zaburzenia skóry i tkanki podskórnej – świąd, wysypka, pokrzywka
zaburzenia żołądka i jelit - nudności

W przypadku wystąpienia reakcji alergicznych należy natychmiast przerwać podawanie preparatu Trasyolol i rozpocząć podawanie środków niezbędnych w leczeniu wstrząsu. Brak jest specyficznej odtrutki.

Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe

Analiza zbiorcza badań kontrolowanych placebo, obejmujących pacjentów poddawanych operacji pomostowania aortalno-wieńcowego wykazała, że częstość występowania zawału serca u pacjentów, u których zastosowano aprotyninę wynosiła 5,8% w porównaniu do 4,8% w grupie stosującej placebo, z różnicą 0,98% pomiędzy grupami (aprotynina n=3817, placebo n=2682, dane do kwietnia 2005). W niektórych badaniach obserwowano wzrostową tendencję częstości występowania zawału serca w powiązaniu ze stosowaniem aprotyniny, w innych natomiast wykazywano niższą częstość występowania zawału serca w porównaniu z placebo.

W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym u pacjentów poddanych po raz pierwszy operacji pomostowania aortalno-wieńcowego w grupie leczonej produktem leczniczym Trasyolol stwierdzono większe ryzyko zamknięcia przeszczepu naczyniowego (okluzji przeszczepu) w porównaniu z wynikiem uzyskanym u pacjentów otrzymujących placebo. Na uzyskanie takich wyników miały głównie wpływ dane pozyskane z dwóch ośrodków. Analiza częściowych danych wykazała, że w jednym z tych ośrodków przyczyną była niewystarczająca heparynizacja, a w drugim zastosowano nietypową technikę konserwacji przeszczepu. Oprócz zastosowania odpowiedniej dawki heparyny (patrz punkt 4.4.), należy zdecydowanie unikać wykorzystywania krwi pochodzącej z tego samego przewodu, którym prowadzono infuzję aprotyniny do konserwacji przeszczepów. Pomiedzy grupami nie wystąpiły różnice pod względem częstości występowania zawałów serca ani zgonów.

Tab. 1. Działania niepożądane opisane na podstawie danych ze wszystkich badań klinicznych z aprotyniną kontrolowanych placebo uporządkowane pod względem kategorii częstości wg CIOMS III (aprotynina n=3817, placebo n=2682) oraz na podstawie raportów po wprowadzeniu leku na rynek (*kursywą*) (n=584). Dane do kwietnia 2005.

opis	częstotliwość działań niepożądanych			
	często ≥1 % i ≤10 %	niezbyt często ≥0,1 % i <1 %	rzadko ≥0,01 % i <0,1 %	bardzo rzadko <0,01%
Zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania				
Reakcje w miejscu podania				reakcje w miejscu wstrzyknięcia lub infuzji zakrzepowe zapalenie żyły w miejscu podania
Zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe				
zaburzenia czynności serca		niedokrwienie mięśnia sercowego zamknięcie /zakrzep tętnicy wieńcowej zawał mięśnia sercowego		
wysięk osierdziowy		wysięk osierdziowy		

zatory naczyń, zakrzepica		zakrzepica	zakrzepica tętnic (oraz jej objawy dotyczące narządów takich jak nerki, płuca, mózg)	<i>zator tętnicy płucnej</i>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego				
zmiany krzepliwości krwi				<i>rozlane wykrzepianie śródnaczyniowe koagulopatia</i>
Zaburzenia układu immunologicznego				
			reakcje alergiczne reakcje anafilaktyczne i rzekomoana- filaktyczne	<i>wstrząs anafilaktyczny (potencjalnie zagrożający życiu)</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				
		oliguria, ostra niewydolność nerek, martwica cewek nerkowych		

4.9 Przedawkowanie

Objawy przedawkowania lub zatrucia nie są znane. Brak jest specyficznej odtrutki.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna: Leki przeciwfibrinolityczne Kod ATC: B02A B01

Aprotynina jest inhibitorem proteazy o szerokim spektrum i właściwościach antyfibrinolitycznych. Tworząc stoichiometryczne kompleksy enzym-inhibitor działa jako inhibitor ludzkiej trypsyny, plazminy, kalikreiny osocza oraz kalikreiny tkankowej przez co w efekcie hamuje fibrinolizę. Aprotynina hamuje kontaktową fazę procesu krzepnięcia, która inicjuje krzepnięcie i stymuluje fibrinolizę. W szczególnej sytuacji operacji z zastosowaniem krążenia pozaustrojowego oraz możliwości aktywacji układu krzepnięcia poprzez kontakt z obcymi dla organizmu powierzchniami, dodatkowe działanie hamujące kalikreinę w osoczu przyczynia się do uzyskania oczekiwanego skutku, jakim jest zminimalizowanie zaburzeń w układzie krzepnięcia i fibrinolizy.

Aprotynina moduluje ogólnoustrojową reakcję zapalną związaną z operacją pomostowania aortalno-wieńcowego. Reakcja zapalna prowadzi do wielopoziomowej aktywacji układu hemostatycznego, fibrinolitycznego, pobudzenia odpowiedzi humoralnej i komórkowej. Aprotynina poprzez inhibicję mediatorów (kalikreiny, plazminy, trypsyny) wpływa na osłabienie procesu zapalnego, fibrinolizy i tworzenie trombin.

Aprotynina hamuje uwalnianie cytokin prozapalnych i pozwala utrzymać hemostazę zależną od glikoprotein. W płytkach krwi aprotynina zmniejsza utratę glikoprotein (np. GpIb, GpIIb/IIIa).

W granulocytach aprotynina hamuje ekspresję prozapalnych glikoprotein adhezyjnych (np. CD11b). Zastosowanie aprotyniny w operacji pomostowania aortalno-wieńcowego redukuje odpowiedź zapalną organizmu, co przekłada się na zmniejszenie krwawienia, rzadszą konieczność transfuzji oraz rzadszą konieczność rewizji śródpiersia z powodu krwawienia.

Dane będące w posiadaniu firmy Bayer, a pochodzące z prowadzonych na całym świecie kontrolowanych placebo badań z udziałem pacjentów poddawanych zabiegowi pomostowania aortalno-wieńcowego wykazały, że do zwiększenia stężenia kreatyniny w osoczu krwi powyżej 0,5 mg/dl w stosunku do wartości sprzed zabiegu dochodziło statystycznie częściej u 9% (185/2047) pacjentów przyjmujących pełną dawkę aprotyniny, w porównaniu z 6,6% (129/1957) w grupie placebo, przy współczynniku ilorazu szans 1,41 (1,12 do 1,79). W większości przypadków pooperacyjne zaburzenia czynności nerek nie miały ciężkiego przebiegu i były odwracalne. Częstość występowania zwiększonego stężenia kreatyniny w osoczu powyżej 2,0 mg/dl w stosunku do wartości wyjściowych była podobna u pacjentów leczonych pełną dawką aprotyniny oraz u pacjentów z grupy placebo (1,1% względem 0,8%), przy współczynniku ilorazu szans 1,16 (0,73 do 1,85) (patrz punkt 4.4).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wiązanie z białkami i dystrybucja

Po podaniu dożylnym niezmieniona aprotynina podlega szybkiej dystrybucji w całkowitej przestrzeni pozakomórkowej, co początkowo prowadzi do zmniejszenia jej stężenia w osoczu, z okresem półtrwania od 0,3 do 0,7 h. Okres półtrwania w fazie eliminacji (np. powyżej 5 h od podania) wynosi od około 5 do 10 h.

Średnie śródoperacyjne stężenia aprotyniny w stanie równowagi u pacjentów leczonych aprotyniną podczas zabiegów kardiologicznych wynoszą od 0,1 j. Ph. Eur./ml do 0,16 j. Ph. Eur./ml (175 do 281 KIU/ml), jeśli zachowany jest następujący schemat dawkowania: 1 111,1 j. Ph. Eur. (2 mln. KIU) dożylnie jako dawka nasycająca, 1 111,1 j. Ph. Eur. (2 mln. KIU) do płynów wypełniających aparaturę do krążenia pozaustrojowego, 277,8 j. Ph. Eur. (500 tys. KIU) w trakcie zabiegu w ciągłej infuzji dożylniej do końca trwania zabiegu. Średnie stężenia w osoczu w trakcie zabiegu operacyjnego wynoszą w stanie równowagi 0,06 j. Ph. Eur./ml do 0,09 j. Ph. Eur./ml (110 do 164 KIU/ml) po zastosowaniu połowy podanych wyżej dawek.

Wyniki badań farmakokinetycznych przeprowadzonych u zdrowych ochotników, u pacjentów poddawanych zabiegom kardiologicznym z użyciem krążenia pozaustrojowego oraz u kobiet poddawanych zabiegowi usunięcia macicy, wskazują na liniową farmakokinetykę aprotyniny stosowanej w zakresie dawek od 27,8 j. Ph. Eur. (50 tys. KIU) do 1 111,1 j. Ph. Eur. (2 mln. KIU).

Wiązanie aprotyniny z białkami osocza oznaczano *ex vivo* u szczurów, z wykorzystaniem techniki ultrawirowania. Około 20% aktywności antyfibrynolitycznej występowało we frakcji bezbiałkowej, podczas gdy 80% związane było z białkami osocza.

W stanie równowagi objętość dystrybucji u ludzi wynosiła około 20 l, a klirens całkowity około 40 ml/min.

Aprotynina gromadzi się w nerkach i w mniejszym stopniu, w tkance chrzęstnej. Kumulacja w nerkach wynika z wiązania się aprotyniny z komórkami rąbka szczoteczkowego komórek nabłonkowych kanalików proksymalnych i wnikania do ich lizosomów. Nagromadzanie w tkance chrzęstnej jest rezultatem wiązania się zasadowej aprotyniny z kwaśnymi proteoglikanami.

W innych tkankach aprotynina osiąga stężenia tego samego rzędu, co wykrywane w osoczu. Najmniejsze stężenia występują w mózgu; aprotynina praktycznie nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego.

Tylko ograniczone ilości aprotyniny przenikają przez barierę łożyskową. Łożysko nie jest całkowicie nieprzepuszczalne dla aprotyniny jednak przenikanie zachodzi niezwykle powoli.

Brak danych dotyczących przenikania aprotyniny do mleka kobiet karmiących piersią. Pomimo, że aprotynina nie wchłania się po podaniu doustnym, należy wziąć pod uwagę, że każdy lek zawarty w mleku matki może wywierać działanie na karmione niemowlę.

Metabolizm, eliminacja, wydalanie

Cząsteczka aprotyniny jest metabolizowana do krótszych peptydów lub aminokwasów z udziałem enzymów lizosomalnych nerki. U ludzi poniżej 5% dawki aprotyniny wydalone jest z moczem w postaci czynnej. Po podaniu ¹³¹I-aprotyniny zdrowym ochotnikom, w ciągu 48 godzin od 25 do 40% znakowanego leku wydalone było z moczem w postaci metabolitów. Metabolity nie wykazywały aktywności inhibitorów proteaz.

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek. Badania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie wykazały zmian farmakokinetyki czy wyraźnych działań niepożądanych. Dostosowywanie dawki aprotyniny w tej grupie chorych nie jest konieczne.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Ostra toksyczność

Po pojedynczym dożylnym podaniu aprotyniny dawki LD₅₀ w przeliczeniu na 1 kg masy ciała wynosiły ok. 1388,9 j. Ph. Eur. do 3611,1 j. Ph. Eur. (2,5 do 6,5 mln. KIU) u myszy, 1388,9 j. Ph. Eur. do 2777,8 j. Ph. Eur. (2,5 do 5 mln. KIU) u szczurów, powyżej 755,6 j. Ph. Eur. (1,36 mln. KIU) u psów i 277,8 j. Ph. Eur. (500 tys. KIU) u królików.

W innym badaniu psy otrzymywały bardzo wysokie dawki leku w pojedynczej infuzji dożylnej (dawki od 188,9 j. Ph. Eur./kg mc. = 340 tys. KIU/kg mc. na dobę przez 4 h do 755,6 j. Ph. Eur./kg mc. = 1,36 mln. KIU/kg mc. na dobę przez 8 h. Dawki te odpowiadają dawkom 3 do 10 razy większym od maksymalnych dawek zalecanych u ludzi. U badanych zwierząt stwierdzono występowanie reakcji pseudoalergiczných oraz lekkie do umiarkowanego szkliwienie cytoplazmy komórek nabłonkowych kanalików nerkowych. Morfologiczne zmiany w nerkach nie ustąpiły całkowicie w okresie 10 dni po odstawieniu produktu leczniczego jednak nie towarzyszyły im zmiany kłębuszków nerkowych.

U szczurów, świnek morskich, królików i psów szybkie podawanie wysokich (>83,33 j. Ph. Eur./kg mc. = 150 000 KIU/kg mc.) dawek aprotyniny powodowało szybko ustępujące spadki ciśnienia tętniczego krwi o różnym stopniu nasilenia.

Toksyczność przewlekła

Dootrzewnowe podawanie aprotyniny (5,6 j. Ph. Eur. do 166,6 j. Ph. Eur./kg mc. = 10 tys. do 300 tys. KIU/kg mc. na dobę) przez 13 tygodni szczurom zmniejszało przyrost masy ciała, nie wpływając na czynność nerek. Badania *post mortem* wykazały przyrost masy nerek. Zastosowanie technik histopatologicznych umożliwiło wykrycie lekkiego do umiarkowanego szkliwienia cytoplazmy w komórkach kanalików nerkowych, szczególnie u zwierząt pochodzących z grup otrzymujących największe (83,3 j. Ph. Eur. = 150 tys. KIU i 166,7 j. Ph. Eur. = 300 tys. KIU) dawki produktu leczniczego w przeliczeniu na 1 kg masy ciała. Żadna ze zmian w kanalikach nerkowych nie miała trwałego charakteru; nie stwierdzono też zmian w obrębie kłębuszków nerkowych.

Inne, przeprowadzone na szczurach badanie, wykazało, że wszystkie czynnościowe i morfologiczne zmiany w obrębie kanalików nerkowych ustępują w ciągu 35 dni od zakończenia

leczenia. Wyjątek stanowiło zwiększenie masy nerek u zwierząt obu płci, otrzymujących największe dawki produktu leczniczego.

W licznych badaniach na psach aprotyninę podawano pozajelitowo w dawkach od 2,8 j. Ph. Eur. do 277,8 j. Ph. Eur. (5 tys. do 500 tys. KIU) na 1 kg mc. na dobę (dożylnie lub dootrzewnowo) przez okres do 16 tygodni. Oceniano (podobnie jak w badaniach na szczurach) przede wszystkim wpływ aprotyniny na nabłonek kanalików nerkowych.

W grupach zwierząt badanych po odstawieniu produktu leczniczego wykazano odwracalność wszystkich zmian morfologicznych i czynnościowych, wywołanych przez aprotyninę.

Toksyczny wpływ na reprodukcję

W badaniach na szczurach, którym podawano dożylnie dawkę dobową do 80 tys KIU/kg m.c. nie wykazano działania toksycznego aprotyniny na matkę, zarodek oraz płód. Podawanie dawek dziennych do 100 tys KIU/kg m.c. nie zaburzało wzrostu i rozwoju młodych, a dawki 200 tys KIU/kg m.c. na dobę nie wykazały działania teratogennego. U królików, którym podawano dożylnie dawkę dobową 100 tys KIU/kg m.c. nie wykazano toksycznego działania na matkę, zarodki i płody, ani też działania teratogennego.

Mutagenność

Aprotynina nie wykazała działania mutagennego na materiał genetyczny Salmonella i Bacillus subtilis.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

sodu chlorek
sodu wodorotlenek 2N
kwas solny 1N
woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Trasylol należy uznawać za substancję wchodzącą w interakcje z innymi lekami. Dlatego też należy unikać podawania aprotyniny w postaci infuzji z innymi lekami.

Jednakże aprotyninę można podawać z 20% roztworem glukozy, hydroksyetylostyrenem (HES) oraz mleczanowym płynem Ringera.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka ze szkła bezbarwnego, zawierająca 50 ml roztworu, zamykana silikonizowanym korkiem z gumy chlorobutylowej z aluminiowym zabezpieczeniem i nakładką z tworzywa typu flip-off, w tekturowym pudełku.

6.6. Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania leku do stosowania

Butelki należy otwierać tuż przed użyciem. Jakakolwiek nie zużyta część leku powinna zostać zutylizowana.

Jeśli roztwór zmętniał, nie należy go stosować.

Roztwór zużyty oraz pozostałości w opakowaniu należy usunąć.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG, D-13342 Berlin, Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

10965

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

30.04.2004, 27.12.2005, 08.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO