ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА
ТРАСИЛОЛ® 500 000

Регистрационный номер:
Торговое название: **ТРАСИЛОЛ® 500 000**

Международное непатентованное название: апротинин

Лекарственная форма: раствор для инфузий

Состав:
Каждый флакон с 50 мл раствора для инфузий содержит:
Активное вещество:
Апротинина концентрированный раствор 500 000 КИЕ – 10.00 г/флакон
Вспомогательные вещества:
Натрия хлорид, 1М раствор натрия гидроксида или кислоты хлористоводородной, вода для инъекций.

Описание: прозрачный бесцветный пенистый раствор

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор протеолиза
КОД АТХ B02AB01

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладающий антифибринолитическими свойствами. Образуя обратимые стехиометрические комплексы – ингибиторы ферментов, апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина, в результате чего понижает фибринолитическую активность крови.
Апротинин ингибирует контактную фазу активации свертывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования аппарата искусственного кровообращения и активации свертывания, вызванной контактом крови с инородными поверхностями, дополнительное ингибирование плазменного калликреина будет способствовать минимизации нарушений в системах свертывания и фибринолиза.
Апротинин модулирует системную воспалительную реакцию, возникающую при операциях с использованием аппарата искусственного кровообращения. Системная воспалительная реакция ведет к взаимосвязанной активации систем гемостаза, фибринолиза, активации клеточного и гуморального ответа. Апротинин, ингибируя

многочисленные медиаторы (калликреин, плазмин, трипсин и др.), ослабляет воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина.
Апротинин ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов (ГП Ib, ГП IIb, ГП IIIa) тромбоцитами и препятствует экспрессии провоспалительных адгезивных гликопротеинов (CD11b) гранулоцитами.
Применение апротинина в хирургии с использованием аппарата искусственного кровообращения уменьшает воспалительный ответ, что выражается в уменьшении объема кровопотери и потребности в гемотрансфузии, снижении частоты повторных ревизий средостения для поиска источника кровотечения.

Фармакокинетика

После внутривенного введения концентрация апротинина в плазме быстро снижается из-за распределения в межклеточном пространстве с начальным периодом полувыведения 0,3-0,7 час. Конечный период полувыведения составляет 5-10 часов.
Средние равновесные интраоперационные концентрации препарата в плазме составляют 175-281 КИЕ/мл у больных, получающих лечение апротинином в ходе операции в следующем режиме: внутривенная нагрузочная доза 2 миллиона КИЕ, 2 миллиона КИЕ на первичный объем инфузии, 500 000 КИЕ ежечасно в течение всего времени операции в качестве непрерывной внутривенной инфузии. При использовании половинных доз средние равновесные интраоперационные концентрации препарата в плазме составляют 110-164 КИЕ/мл.
Сравнение фармакокинетических параметров апротинина у здоровых добровольцев, у пациентов с кардиологической патологией при применении аппарата искусственного кровообращения, и у женщин при операции гистероэктомии, показало линейную фармакокинетику препарата при введении доз от 50 тыс. до 2 миллионов КИЕ.
Связывание апротинина с белками плазмы определялось ex vivo на плазме крыс методом ультрацентрифугирования. Примерно 20 % антифибринолитической активности осуществлял препарат, находящийся в свободном виде, тогда как 80 % было связано с белками плазмы.
Равновесный объем распределения составляет около 20 л и общий клиренс препарата составляет примерно 40 мл/мин.
Апротинин накапливается в почках, и, в меньшей степени, в хрящевой ткани. Накопление в почках происходит за счет связывания со щеточной каймой эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев и накопления в фаголизосомах этих клеток. Накопление в хрящевой ткани происходит за счет аффинности апротинина, являющегося основанием, и кислых протеогликанов хрящевой ткани.
Концентрации апротинина в других органах сравнимы с концентрацией препарата в плазме. Самая низкая концентрация препарата определяется в головном мозге, апротинин практически не проникает в ликвор.
Очень ограниченное количество апротинина проникает через плацентарный барьер.

Апротинин метаболизируется лизосомальными ферментами в почках до неактивных метаболитов - коротких пептидных цепей и аминокислот. Активный апротинин выявляется в моче в небольшом количестве (менее 5% от введенной дозы).
После введения $_{131}$I-апротинина здоровым добровольцам, в течение 48 часов 25-40 % меченой субстанции определялось в виде неактивных метаболитов в моче.
У пациентов с терминальной почечной недостаточностью фармакокинетика апротинина не изучалась. При исследовании пациентов с нарушением функции почек изменения фармакокинетических параметров апротинина не выявлено, коррекции режима дозирования не требуется.

Показания к применению

Применяется для профилактики интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аорто-коронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) у взрослых пациентов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к апротинину. Возраст младше 18 лет.

Применение при беременности и в период лактации

Исследования по применению Трасилола в период беременности не проводились. В экспериментальных исследованиях не выявлено тератогенного и эмбриотоксического действия препарата. Однако в соответствии с рекомендациями, применение препарата Трасилол возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При оценке соотношения польза/риск следует учитывать негативное влияние на плод тяжелых побочных реакций, возможных при применении препарата, таких как анафилактические реакции, остановка сердца и т.д., а также терапевтических мер, предпринимаемых для устранения этих реакций.

Применение Трасилола в период лактации не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку не обладает биодоступностью при пероральном применении.

Способ применения и дозы

Трасилол вводят внутривенно, медленно. Максимальная скорость введения 5-10 мл / мин. При введении препарата пациент должен находиться в положении лежа на спине. Вводить Трасилол через магистральные вены, не использовать их для введения других препаратов.

В связи с высоким риском развития аллергических/анафилактических реакций, всем пациентам за 10 мин до введения основной дозы Трасилола следует вводить пробную дозу, составляющую 1 мл (10 тыс. КИЕ). При отсутствии отрицательных реакций вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых Н1- и Н2- рецепторов за 15 мин до введения Трасилола. В любом случае должны быть обеспечены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

Взрослым пациентам рекомендуется следующий режим дозирования.

Начальная доза, составляющая 1-2 млн. КИЕ, вводится в/в медленно в течение 20-30 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 1-2 млн. КИЕ добавляют к первичному объему аппарата «сердце-легкие». Апротинин следует добавлять к первичному объему в период рециркуляции для обеспечения достаточного разведения препарата и предотвращения взаимодействия с гепарином.

После окончания болюсного введения устанавливают постоянную инфузию со скоростью введения 250-500 тыс. КИЕ/ч до окончания операции. Общее количество введенного апротинина в течение всего курса не должно превышать 7 млн. КИЕ.

Пациенты с нарушением функцией почек

По данным клинических исследований при нарушении функции почек не требуется проводить коррекцию режима дозирования.

Дети

Эффективность и безопасность апротинина у детей и подростков не установлена.

Пациенты пожилого возраста

Изменения режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Побочное действие:
Аллергические/анафилактические реакции
У пациентов, ранее не применявших апротинин, аллергические/анафилактические реакции развиваются в редких случаях. При повторном применении апротинина риск развития аллергических/анафилактических реакций возрастает до 5 %, особенно при повторном применении апротинина в течение 6 мес. При повторном применении апротинина более чем через 6 мес. риск развития аллергических/анафилактических реакций составляет 0,9 %. Риск развития **тяжелых** аллергических/анафилактических реакций возрастает, если в течение 6 мес. апротинин применяется более чем 2 раза. Даже если при повторном применении апротинина не наблюдалось симптомов аллергических реакций, последующее применение препарата может привести к развитию тяжелых аллергических реакций или анафилактического шока, в редких случаях с летальным исходом.
Симптомы *аллергических/анафилактических* реакций со стороны:
Органов дыхания: - астма (бронхоспазм)
Сердечно-сосудистой системы: гипотензия
Кожи: крапивница, зуд, сыпь
Пищеварительной системы: тошнота

В случае развития реакций гиперчувствительности при применении апротинина, следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий - инфузионную терапию, введение адреналина/эпинефрина, кортикостероидов.

Сердечно-сосудистая система
При анализе данных плацебо-контролируемых клинических исследований с участием пациентов, подвергшихся операции коронарного шунтирования, частота развития инфаркта миокарда в группе пациентов, получавших апротинин, составила 5,8 % по сравнению 4,8 % в группе плацебо, различие между группами составило 0,98 % (апротинин n=3817 и плацебо n=2682 статус: Апрель 2005).
В некоторых исследованиях наблюдалась тенденция к повышению частоты развития инфаркта миокарда, ассоциированного с применением апротинина, другие исследования, напротив, выявили меньшую частоту возникновения инфаркта миокарда при использовании Трасилола.
В многоцентровом исследовании в двух центрах у пациентов, которым проводили первичное коронарное шунтирование, риск закрытия шунта (окклюзии коронарных артерий) у пациентов, получавших терапию апротинином, был выше по сравнению с применением плацебо. Субанализ показал, что в одном центре причиной явилась неадекватная доза гепарина, в другом – нестандартная технология консервации шунта. Кроме того, не рекомендуется проводить забор крови для определения показателей свертываемости из вены, в которую вводился апротинин. В данном исследовании различий между группами терапии по частоте возникновения инфарктов миокарда или летальных исходов выявлено не было.

Данные о побочных эффектах препарата Трасилол получены из плацебо-контролируемых клинических исследований (апротинин n=3817, плацебо n=2682; статус: Апрель 2005г). Побочные эффекты, полученные из постмаркетинговых сообщений (n=584 сообщения, статус: Апрель 2005 г), выделены полужирным курсивом в таблице.

Частота развития ≥ 1% < 10%	Сердечно-сосудистая система: тахикардия,
Частота развития ≥ 0,1% < 1%	Сердечно-сосудистая система: ишемия миокарда, тромбоз/окклюзия коронарных артерий, инфаркт миокарда, перикардиальный выпот, тромбозы Мочевыделительная система: нарушение функции почек, почечная недостаточность
Частота развития ≥ 0,01% <0, 1%	Сердечно-сосудистая система: артериальный тромбоз (с возможной манифестацией нарушения функции жизненно важных органов, таких как почки, легкие, головной мозг) Аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции
Частота развития <0,01%	Местные симптомы: реакции в области инъекции/инфузии; тромбофлебиты. ***Сердечно-сосудистая система:*** ***Тромбоэмболия легочной артерии*** ***Кровь и система кроветворения:*** ***синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания; коагулопатии*** Центральная нервная система: психотические реакции, галлюцинации, спутанность сознания Аллергические реакции: ринит, коньюнктивит, анафилактические реакции(влоть до анафилактического шока), рвота (при быстром введении) Прочие: миалгия

Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки препаратом не сообщалось. Антидота к препарату не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Трасилол не следует смешивать с другими препаратами.

Трасилол совместим с 20% раствором глюкозы, раствором гидроксиэтилированного крахмала, лактатным раствором Рингера.

Стептокиназа, урокиназа, алтеплаза В зависимости от дозы при одновременном применении Трасилол уменьшает активность этих препаратов.

Трасилол усиливает действие гепарина (добавление к гепаринизированной крови вызывает увеличение времени свертывания цельной крови). Взаимное усиление действия отмечается при совместном назначении апртинина и реомакродекса.

Особые указания

При применении апротинина, особенно при повторном применении препарата возможно развития аллергических/анафилактических реакций. Поэтому перед применением препарата необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск. За 10 мин до

введения основной дозы Трасилола, вводится пробная доза, составляющая 1 мл (10 тыс. КИЕ). За 15 мин до введения терапевтической дозы Трасилола возможно применение блокаторов гистаминовых Н1- и Н2-рецепторов. Однако аллергические/анафилактические реакции могут развиться и при введении терапевтической дозы препарата, даже если во время введения пробной дозы побочных реакций не отмечалось.

Если при применении препарата возникают реакции гиперчувствительности, введение препарата следует немедленно прекратить и провести стандартные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

При проведении операции на грудном отделе аорты с использованием АИК и применением глубокой холодовой кардиоплегии. Трасилол следует применять крайне осторожно на фоне адекватной терапии гепарином.

Определение времени активированного свертывания не является стандартизированным тестом для определения коагуляционной способности крови, и применение апротинина может влиять на различные методики проведения теста. Тест измерения степени коагуляции (АСТ) подвержен влиянию различных эффектов при разведении и воздействии температуры. АСТ тест с каолином не увеличивается в такой степени при наличии апротинина, как АСТ тест и целитом. Из-за различия в протоколах рекомендуется принимать минимальные значения АСТ теста - 750 секунд и АСТ теста с каолином - 480 сек при присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии.

Стандартная доза гепарина, вводимая до канюляции сердца и количество гепарина, добавляемое к первичному объему в АИК должна составлять не менее 350 МЕ/кг. Дополнительная доза гепарина определяется массой тела пациента и продолжительностью периода экстракорпорального кровообращения.

Метод титрования протамина не подвержен влиянию апротинина. Добавочные дозы гепарина определяются на основании концентрации гепарина, рассчитанные этим методом. Концентрация гепарина во время шунтирования не должна опускаться ниже 2,7 ЕД/мл (0,2 мг/кг) или ниже уровня, определенного до применения апротинина.

У пациентов, получавших Трасилол, нейтрализацию гепарина протамином следует проводить только после прерывания экстракорпорального кровообращения на основании фиксированного количества вводимого гепарина или под контролем метода титрования протамина.

Трасилол не является заменителем гепарина.

Препараты для парентерального введения должны проходить визуальный контроль непосредственно перед применением. Не использовать остатки раствора для последующего применения.

Данные по безопасности, полученные из доклинических исследований

Острая токсичность: применение препарата в высокой дозе (>150000 КИЕ/кг) у крыс, морских свинок, кроликов и собак вызывает снижение АД.

Токсическое влияние на репродуктивную функцию: при внутривенном введении крысам суточной дозы до 80000 КИЕ/кг не выявлено токсического влияния на взрослую особь, эмбриотоксичности и фетотоксичности. При введении суточной дозы 100000 КИЕ/кг не выявлено негативного влияния на рост и развитие потомства. При введении суточной дозы 200000 КИЕ/кг не выявлено тератогенного эффекта. При внутривенном введении кроликам суточной дозы до 100000 КИЕ/кг не выявлено токсического влияния на взрослую особь, эмбриотоксичности и фетотоксичности и тератогенного эффекта.

Не выявлено мутагенного эффекта апротинина при исследовании Salmonella/microsome и B. Subtilis.

Форма выпуска
Раствор для инфузий 500 000 КИЕ.
По 50 мл во флаконы бесцветного стекла вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.
По 50 мл во флаконы бесцветного стекла вместе с инструкцией по применению в картонную пачку, по 5 картонных пачек упаковывают в полиэтиленовую пленку.

Условия хранения
Хранить при температуре не выше 25 °С, в сухом, защищенном от света месте, недоступном для детей. Не замораживать.

Срок годности
3 года. Не использовать по окончании срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту

Название и адрес изготовителя
Байер Хелскэр АГ, D 51368 Леверкузен, Германия
Дополнительную информацию можно получить по адресу:
129010, Москва, Грохольский пер.13, стр.2. Тел. (495) 234-20-90.

И.о. директора ИДКЭЛС А.Н. Васильев

Представитель фирмы Е.П.Петрова