

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

АПРОТИНИН

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование:** Апротинин.

**Международное непатентованное наименование:** апротинин.

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

**Состав:**

1 флакон содержит:

*Действующее вещество:* апротинин 10 000 АТрЕ\*;

*Вспомогательные вещества:* маннитол, хлористоводородной кислоты раствор 1 %.

\* 10 000 АТрЕ (антитрипсиновые единицы) = 13300 КИЕ (калликреин инактивирующие единицы).

**Описание:**

Лиофилизированный порошок или пористая масса от белого до белого с желтоватым оттенком цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** протеолиза ингибитор.

**Код АТХ:** B02AB01.

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладающим антифибринолитическими свойствами. Образует обратимые стереометрические комплексы – ингибиторы ферментов, апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина и плазмина, снижая фибринолитическую активность крови, таким образом, оказывая гемостатическое действие при коагулопатиях.

Апротинин ингибирует контактную фазу активации свертывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования аппарата искусственного кровообращения (АИК) и активации свертывания, вызванной контактом крови с инородными поверхностями, дополнительное ингибирование плазменного калликреина будет способствовать минимизации нарушений в системах свертывания и фибринолиза.

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 005367 - 250219

СОГЛАСОВАНО

Апротинин моделирует системную воспалительную реакцию, возникающую при проведении оперативных вмешательств с использованием АИК. 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 противовоспалительных адгезивных гликопротеинов (С IIb) гранулоцитами.

Применение апротинина во время осуществления хирургических вмешательств с использованием АИК уменьшает воспалительный ответ, что выражается в уменьшении объема кровопотери и потребности в гемотрансфузии, снижении частоты повторных ревизий средостения и поиска источника кровотечения.

### ***Фармакокинетика***

#### *Распределение*

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 пациентов, получающих лечение апротинином в ходе операции в следующем режиме: внутривенная нагрузочная доза 2 млн КИЕ, 2 млн КИЕ на первичный объем инфузии, 500 тыс. КИЕ ежечасно в течение всего времени операции в виде непрерывной внутривенной инфузии. При применении 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 АИК, и у женщин при операции гистерэктомии, показало линейную фармакокинетику препарата при введении доз от 50 тыс. до 2 млн КИЕ.

80 % апротинина связывается с белками плазмы, 20 % антифибринолитической активности осуществляет препарат, находящийся в свободном виде.

Равновесный объем распределения составляет около 20 л, 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, к кислым протеогликанам хрящевой ткани.

Концентрации апротинина в других органах сравнимы с концентрацией препарата в плазме. Самая низкая концентрация препарат определяется в головном мозге, апротинин практически не проникает в ликвор.

Очень ограниченное количество апротинина проникает через плацентарный барьер.

#### *Метаболизм и выведение*

Апротинин метаболизируется в почках лизосомальными ферментами до неактивных метаболитов (коротких пептидных цепей и аминокислот). Активный апротинин выявляется в моче в небольшом количестве (менее 5 % от введенной дозы).

В течение 48 часов 25-40 % апротинина определяется в виде неактивных метаболитов в моче.

#### *Фармакокинетика в особых клинических случаях*

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью фармакокинетика апротинина не изучалась. При исследовании пациентов с нарушением функции почек, изменения фармакокинетических параметров апротинина не выявлены, коррекции режима дозирования не требуется.

#### **Показания к применению**

- профилактика интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) у взрослых пациентов.

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к апротинину или любому из вспомогательных веществ;
- возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

#### **С осторожностью**

- Аллергические реакции в анамнезе (в т.ч. на белок крупного рогатого скота);
- Предшествующее применение апротинина (см. раздел «Особые указания»).

#### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Исследования по применению Апротинина у беременных женщин не проводились. Поэтому применение во время беременности 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 Апротинина в период лактации не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку не обладает биодоступностью при приеме внутрь.

#### **Способ применения и дозы:**

Раствор следует готовить непосредственно перед введением.

Содержимое 1 флакона разводят в 2 мл раствором натрия хлорида 0,9 %.

До назначения Апротинина каждому пациенту рекомендуется провести тест на наличие к нему антител (IgG - см. раздел “Особые указания”).

Раствор вводят медленно внутривенно, струйно или капельно. Максимальная скорость введения 5-10 мл/мин. При введении препарата пациент должен находиться в положении лежа на спине. Вводить Апротинин следует 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 препарата следует вводить пробную дозу, составляющую 1 мл (10000 КИЕ). При отсутствии отрицательных реакций, вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов за 15 мин до введения Апротинина. В любом случае должна быть обеспечена возможность проведения стандартных неотложных мероприятий для лечения аллергической/анафилактической реакции.

Рекомендуется следующий режим дозирования: начальная доза, составляющая 751880 - 1503760 АТрЕ (1-2 млн КИЕ), вводится внутривенно медленно в течение 15-20 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 751880 - 1503760 АТрЕ (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 187970 – 375940 АТрЕ (250-500 тыс. КИЕ) в час до окончания операции. Общее количество введенного апротинина в течение всего курса не должно превышать 5263158 АТрЕ (7 млн КИЕ).

#### **Особые группы пациентов**

*Пациенты с нарушением функции почек*

Пациентам с нарушенной функцией почек не требуется проводить коррекцию режима дозирования.

*Пациенты пожилого возраста*

Изменение режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

### **Побочное действие**

#### Аллергические/анафилактические реакции

У пациентов, получающих Апротинин впервые, развитие аллергических/анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических/анафилактических реакций может возрастать до 5 %, особенно при повторном применении Апротинина в течение 6 месяцев. При повторном применении Апротинина более, чем через 6 месяцев риск развития аллергических/анафилактических реакций составляет 0,9 %. Риск развития тяжелых аллергических/анафилактических реакций, возрастает, если в течение 6 месяцев Апротинин применялся более чем 2 раза. Даже в том случае, 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:

*нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипотензия;

*нарушения со стороны пищеварительной системы:* тошнота;

*нарушения со стороны дыхательной системы:* астма (бронхоспазм);

*нарушения со стороны кожи:* кожный зуд, крапивница, кожная сыпь.

В случае развития реакций гиперчувствительности при применении апротинина, следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий — инфузионную терапию, введение эпинефрина (адреналина), глюкокортикостероидов.

#### Данные о побочных эффектах апротинина

Частота развития побочных эффектов после применения препарата классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень частые ( $\geq 1/10$ ), частые ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), редкие ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), очень редкие ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (определить частоту встречаемости по имеющимся данным не представляется возможным).

*Нарушения со стороны иммунной системы:* редкие – аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции; очень редкие – анафилактические реакции, вплоть до анафилактического шока (потенциально опасный для жизни).

*Нарушения со стороны системы кроветворения:* очень редкие – коагулопатии, в т.ч. синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

*Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:* нечастые – ишемия миокарда, тромбоз/окклюзия коронарных артерий, инфаркт миокарда, перикардальный выпот, тромбозы; редкие – артериальный тромбоз (с возможной манифестацией нарушения функции жизненно важных органов (почки, легкие, головной мозг); очень редкие – тромбоэмболия легочной артерии.

*Нарушения со стороны мочевыделительной системы:* нечастые – нарушение функции почек (олигурия, острая почечная недостаточность, тубулярный некроз).

*Общие расстройства и нарушения в месте введения:* очень редкие – реакции в области инъекции/инфузии, тромбоз флебит.

### **Передозировка**

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

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Фармакологически несовместим с другим лекарственными средствами. Препарат не следует смешивать с другими препаратами при введении.

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

Апротинин ингибирует эффекты фибринолитических средств, в т.ч. стрептокиназы, урокиназы, алтеплазы.

Усиливает действие гепарина (добавление апротинина к гепаринизированной крови вызывает увеличение времени свертывания цельной крови).

### **Особые указания**

При применении Апротинина (особенно при повторном применении) возможно развитие аллергических/анафилактических реакций. Риск развития аллергических реакций возрастает у пациентов с предшествующим лечением апротинином (в течение 15 дней и до 6 месяцев). Поэтому перед применением препарата необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск.

Для выявления наличия повышенной чувствительности необходимо провести тест: за 10 мин до введения основной дозы Апротинина вводится пробная доза, составляющая 1 мл (10000 КИЕ). При появлении какой-либо аллергической реакции на пробную дозу, применять апротинин нельзя из-за возможной анафилаксии. За 15 мин до введения терапевтической дозы Апротинина возможно применение блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов. Однако аллергические/анафилактические реакции могут развиваться при

введении терапевтической дозы препарата, даже если во время введения пробной дозы побочных реакций не отмечалось.

При использовании апротинина необходимо иметь наготове средства неотложной помощи при аллергической/анафилактической реакции. В случае развития реакций гиперчувствительности при применении Апротинина, следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий, направленных на лечение аллергической/анафилактической реакции.

До назначения Апротинина рекомендуется оценить наличие антител (IgG) апротинину. Пациенты, у которых выявлены антитела (IgG), имеют повышенный риск развития аллергических реакций и применение Апротинина у таких пациентов противопоказано (см. раздел “Противопоказания”). Если проведение теста на наличие антител невозможно, то у пациентов, у которых нельзя исключить возможность применения других препаратов апротинина в течение предшествующих 12 месяцев, применение Апротинина противопоказано.

Несмотря на то, что анафилактические реакции чаще всего развиваются при повторном введении Апротинина в течение 12 месяцев, имеются сообщения о развитии анафилактического шока и в более поздние сроки (повторное введение было выполнено позднее, чем через 12 месяцев после первого введения).

При проведении операции на грудном отделе аорты с использованием АИК и применением глубокой холодовой кардиopleгии Апротинин 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. Результат АСТ теста с каолином увеличивается в меньшей степени при наличии апротинина, чем результат АСТ теста с целитом. Из-за различия в протоколах, рекомендуется принимать минимальные значения АСТ теста с целитом – 750 сек и АСТ теста с каолином – 480 сек в присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии.

Стандартная нагрузочная доза гепарина, вводимая до коагуляции сердца и количество гепарина, добавляемое к первичному объему в АИК, должна быть 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 Апротинин, нейтрализацию гепарина протамином следует проводить только после прерывания экстракорпорального кровообращения на основании фиксированного количества вводимого гепарина или под контролем метода титрования протамина.

Апротинин не является заменителем гепарина!

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

#### **Влияние на способность управлять автотранспортом или работать с механизмами**

Данные о каком-либо влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют. После применения препарата, пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 10000 АТрЕ .

По 10000 АТрЕ в бесцветные стеклянные флаконы, укупоренные резиновыми пробками, обжатые комбинированными колпачками типа «флип-офф».

Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций 0,9 % в ампулах нейтрального стекла объемом 2 мл.

По 1 флакону с препаратом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов с препаратом помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 5 ампул с растворителем помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки.

1 контурную ячейковую упаковку с флаконами и 1 контурную ячейковую упаковку с ампулами с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

2 контурные ячейковые упаковки с флаконами и 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

3 контурные ячейковые упаковки с флаконами и 3 контурные ячейковые упаковки с ампулами с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

5 контурных ячейковых упаковок с флаконами и 5 контурных ячейковых упаковок с ампулами с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 1 или 2, или 3, или 5 контурных ячейковых упаковок (флаконы с препаратом) с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

По 5 флаконов и по 5 ампул помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной.

По 1 или 2, или 3, или 5 контурных ячейковых упаковок (флаконы с препаратом + ампулы с растворителем) с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

*Упаковка для стационаров.*

По 5 или 6, или 10 контурных ячейковых упаковок по 5 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в пачку из картона.

По 5 или 6, или 10, или 17, или 20 контурных ячейковых упаковок по 5 флаконов с равным количеством инструкций по применению, помещают в коробку из картона с этикеткой из бумаги.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска из аптек**

Отпускают по рецепту.

**Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение/**

**Организация, принимающая претензии потребителей**

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК», Россия

249033, Калужская обл., г. Обнинск, ул. Горького, д. 4

Тел/факс: (495) 984-28-40

**Производитель**

ООО Фирма «ФЕРМЕНТ», Россия

Адрес места производства: 143422, Московская обл., Красногорский район, с. Петрово-Дальнее, «Биомед» им. Мечникова

Тел./факс: (495) 635-04-47, (495) 635-04-47.

/ Генеральный директор  
ООО «Лайф Сайнсес ОХФК»



Фомин Л.А.