МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

**АПРОТИНИН**

**Регистрационный номер:** Л-005300

**Торговое наименование:** Апротинин

**Международное непатентованное наименование (МНН):** апротинин

**Лекарственная форма:** раствор для внутривенного введения

**Состав на 1 мл:**

|  |  |
| --- | --- |
| *Действующее вещество:*  Апротинин | 10 000 КИЕ |
| *Вспомогательные вещества:*  Натрия хлорид | 7,5 мг |
| Бензиловый спирт | 10,0 мг |
| Вода для инъекций | до 1 мл |

**Описание:** прозрачная жидкость со слегка желтым или коричневато-желтым оттенком.

**Фармакотерапевтическая группа:** протеолиза ингибитор.

**Код АТХ:** В02АВ01

**Фармакологическое действие**

***Фармакодинамика***

Апротинин является широкого спектра действия ингибитором протеолитических ферментов, обладает антифибринолитическими и гемостатическими свойствами.

Образуя обратимые стереометрические комплексы – ингибиторы ферментов, апротинин снижает активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина и плазмина, что обуславливает подавление фибринолиз и образования тромбина, оказывая тем самым гемостатическое действие при коагулопатиях.

Апротинин ингибирует контактную фазу активации свертывания, которая инициирует процесс свертывания крови и одновременно активирует фибринолиза. При использовании аппарата искусственного кровообращения (АИК) часто отмечается активации контактной фазы коагуляции из-за контакта крови с инородными поверхностями.

Апротинин ослабляет 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. Блокада калликреин-кининовой системы позволяет использовать апротинин для лечения и профилактики шока различного генеза, при ангионевротическом отеке.

Апротинин ингибирует высвобождение воспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов (ГП Ib, ГП IIb, ГП IIIа) тромбоцитами и препятствует экспрессии противовоспалительных адгезивных гликопротеинов (С IIb) гранулоцитами.

Применение апротинина во время осуществления хирургических вмешательств с использованием АИК приводит уменьшении объема кровопотери и потребности в гемотрансфузиях.

Блокада калликреин-кининовой системы потенциально позволяет использовать апротинин для профилактики и лечения различных форм шока.

Установлено, что препарат эффективен при коагулопатиях, при шоке различного генеза. Данные об эффективности препарата при остром и хроническом панкреатите чрезвычайно противоречивы. В ряде проведенных исследований с использованием принципов доказательной медицины терапевтический эффект апротинина при панкреатитах доказан не был.

Активность апротинина выражается в различных единицах: КИЕ – калликреин инактивирующие единицы; Ph.Eur.U. – трипсин инактивирующие единицы Европейской фармакопеи; АтрЕ – антитрипсиновые единицы; 1 Ph.Eur.U. = 1 800 КИЕ; 1 АТрЕ = 1,33 КИЕ.

***Фармакокинетика***

Изучение фармакокинетических параметров апротинина у здоровых добровольцев, у пациентов с кардиологической патологией при применении АИК и у женщин при операции гистерэктомии, продемонстрировало линейность фармакокинетики при введении доз от 50 тыс. до 2 млн КИЕ.

*Распределение*

После внутривенного введения апротинин быстро распределяется во внеклеточном пространстве (равновесный объем распределения составляет около 20 л), кратковременно накапливается в почках, и, в меньшей степени, в хрящевой ткани. Быстрое распределение апротинина приводит к значительному первоначальному снижению его плазменной концентрации и обуславливает наличие у него весьма короткого начального периода периодом полувыведения (T1/2 – 0,3-0,7 ч).

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 млн КИЕ, 2 млн КИЕ на первичный объем инфузии, 500 тыс. КИЕ ежечасно в течение всего времени операции в виде непрерывной внутривенной инфузии. При использовании половинных доз средние равновесные интраоперационные концентрации препарата в плазме составляют 110-164 КИЕ/мл.

Плацента практически непроницаема для апротинина, практически не проникает через гематоэнцефалический бартер.

*Метаболизм и выведение*

Апротинин метаболизируется в почках лизосомальными ферментами до неактивных метаболитов (коротких пептидных цепей и аминокислот) и выводятся с мочой (25-40 % в течение 48 ч. Активный апротинин выявляется в моче лишь в очень небольшом количестве (менее 5 % от введенной дозы). Конечный Т1/2 составляет 5-10 ч.

*Особые группы пациентов*

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

**Показания к применению**

* профилактика интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием АИК у взрослых пациентов;
* кровотечения, обусловленные гиперфибринолитическими нарушениями гемостаза, в том числе послеоперационные, посттравматические; до, после и во время родов; геморрагические осложнения тромболитической терапии.

**Противопоказания**

* повышенная чувствительность к апротинину (в том числе выявление антител к белкам крупного рогатого скота - IgG) и любому из вспомогательных веществ;
* гипокоагуляция на фоне синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
* беременность (I и III триместр);
* возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

**С осторожностью**

* наличие реакций гиперчувствительности в анамнезе (в т.ч. на белок крупного рогатого скота);
* проведение терапии Апротинином в течение последних 12 мес.;
* сочетанное проведение операций аортокоронарного шунтирования и других хирургических вмешательств на сердце (соотношение риск/польза не установлено), проведение хирургических вмешательств на фоне глубокой гипотермии, остановки кровообращения;
* с осторожностью следует применять препарат у пациентов, получавших миорелаксанты центрального действия в течение 2-3 дней перед предполагаемым введением апротинина (риск возникновения тромбоза мелких периферических сосудов).

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

*Фертильность*

Влияние Апротинина на фертильность не изучалось.

*Беременность*

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.

*Период грудного вскармливания*

Применение Апротинина в период лактации не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку апротинин не всасывается из желудочно-кишечного тракта.

**Способ применения и дозы**

Внутривенно, медленно.

Для профилактики аллергических реакций возможно применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов за 15 мин до введения Апротинина. В любом случае должна быть обеспечена возможность проведения стандартных неотложных мероприятий для лечения аллергической/анафилактической реакции.

До назначения Апротинина каждому пациенту рекомендуется провести тест на наличие к нему антител (IgG - см. раздел “Особые указания”). При отсутствии аллергических реакций вводят терапевтическую дозу препарата.

Не использовать препарат, если в растворе содержатся нерастворенные частицы или он непрозрачен. Остатки неиспользованного раствора непригодны для последующего применения и подлежат уничтожению.

Раствор вводят внутривенно медленно (2-3 мл/мин), 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 и не использовать их для введения других препаратов.

Рекомендуется следующий режим дозирования: начальная доза, составляющая 1-2 млн КИЕ, вводится внутривенно медленно в течение 15-20 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 не должно превышать 7 млн КИЕ.

При нарушениях гемостаза до, после и во время родов начальная доза составляет 931 тыс. КИЕ, затем по 186,2 тыс. КИЕ каждый час до остановки кровотечения.

***Особые группы пациентов***

*Пациенты с нарушением функции почек*

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

*Пациенты с нарушением функции печени*

Нет данных о необходимости коррекции режима дозирования у пациентов с печеночной недостаточностью.

*Пациенты пожилого возраста*

Изменение режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

*Детский возраст.*

Безопасность и эффективность применения апротинина у лиц моложе 18 лет не установлены.

**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 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 применялся более чем два 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. Также имеются сообщения о случаях развития анафилактического шока при повторном введении Апротинина более чем через 12 мес. после первого введения.

Симптомы аллергических/анафилактических реакций:

*нарушения со стороны сердца и сосудов:* гипотензия;

*нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота;

*нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:* астма (бронхоспазм);

*нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:* зуд, крапивница, сыпь.

*нарушения со стороны психики:* психотические реакции, галлюцинации, спутанность сознания (частота неизвестна).

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

Данные о побочных эффектах апротинина:

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

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы:* очень редкие – синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатии.

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

*Нарушения со стороны сердца и сосудов:* нечастые – тромбоз/окклюзия коронарных артерий, инфаркт миокарда, перикардиальный 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 почек и мочевыводящих путей:* нечастые – нарушение функции почек (олигурия, острая почечная недостаточность, тубулярный некроз).

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

**Передозировка**

Симптомы: в настоящее время о случаях передозировки препаратом не сообщалось.

Лечение: антидота к препарату не существует.

**Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Препарат не следует смешивать с другими препаратами.

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

Апротинин дозозависимо снижает активность стрептокиназы и урокиназы.

Препарат не следует комбинировать с другими лекарственными средствами, особенно с β-лактамными антибиотиками, гепарином, гормонами коры надпочечников.

Апротинин может подавлять активность неспецифической сывороточной холинэстеразы. Одновременное применение апротинина и суксаметония хлорида может удлинять период апноэ.

**Особые указания**

Апротинин не является заменителем гепарина!

Нарушение функции почек может быть спровоцировано апротинином, особенно у пациентов с предшествующими ее нарушениями. Одновременное назначение потенциально нефротоксичных препаратов (например, аминогликозидов) повышает риск развития нарушений функции почек.

Препарат содержит бензиловый спирт. Суточная дозировка бензилового спирта не должна превышать 90 мг/кг массы тела.

При гиперфибринолизе и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдроме) применение Апротинина возможно только после устранения всех его проявлений и нa фоне профилактического введения гепарина.

*Реакции гиперчувствительности*

При применении Апротинина (особенно при повторном применении) возможно развитие аллергических/анафилактических реакций. Поэтому перед применением препарата необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск. За 10 мин до введения основной дозы Апротинина вводится пробная доза, составляющая 1 мл (10 тыс. КИЕ). За 15 мин до введения терапевтической дозы Апротинина возможно применение блокаторов H1-гистаминовых рецепторов. Однако аллергические/анафилактические реакции могут развиться при введении терапевтической дозы препарата, даже если во время введения пробной дозы побочных реакций не отмечалось. В случае развития реакций гиперчувствительности при применении Апротинина, следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий, в том числе, одно- или многоразовое внутривенное введение адреналина (в дозе 0,05-0,1 мг), преднизолона (в дозе 250-1000 мг) и плазмозаменителей.

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 последних 12 мес., применение Апротинина противопоказано.

*Применение совместно с гепарином*

При проведении операции на грудном отделе аорты с использованием АИК и применением глубокой холодовой кардиоплегии 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 Апротинин 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 с и АСТ теста с каолином – 480 с при присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии. Стандартная доза гепарина, вводимая – до кануляции сердца и добавляемая к первичному объему в аппарат искусственного кровообращения, 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.

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

После применения Апротинин следует соблюдать осторожность при вождении транспорта и управлении механизмами в связи с тем, что могут развиться побочные реакции со стороны центральной нервной системы (спутанность сознания), которые влияют на способность концентрировать внимание и быстроту психомоторных реакций.

**Форма выпуска**

Раствор для внутривенного введения, 10 000 КИЕ/мл.

По 10 мл в бесцветных ампулах нейтрального стекла (I гидролитического класса) с кольцом излома или точкой надлома.

По 5 ампул в контурной ячейковой упаковке.

По 1, 2 или 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению в пачке из картона.

**Условия хранения**

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

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

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

Юридический адрес: 123298, г. Москва, ул. Маршала Малиновского, д.6, корп.1, оф.3

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

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

**Выпускающий контроль качества**

ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания» (ЗАО «ОХФК»), Россия

249036, Калужская обл., г. Обнинск, Киевское шоссе, зд. 103, зд. 107

Тел./факс: (48439) 6-47-41, 6-35-84, 6-65-35; e-mail: obninsk@mirpharm.ru

Генеральный директор

ООО «Лайф Сайнсес ОХФК» Фомин Л.А.