МИНЗДРАВ РОССИИ
Р N002505/01-140920
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апротекс

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Апротекс

Международное непатентованное или группировочное наименование: апротинин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения

Состав

Состав на один флакон

Апротинина	10 000 АТрЕ	100 000 АТрЕ
Лактозы в пересчете на 100 % вещество	30 мг	30 мг
Натрия гидроксида 0,5 М или 1 М, или 10 % раствор, или 30 % раствор	до pH 6,0	до pH 6,0

Описание

Белый или почти белый лиофилизированный порошок.

Фармакотерапевтическая группа: протеолиза ингибитор

Код АТХ: B02AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладающим 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 (АИК) 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 (CD IIb) гранулоцитами.

Применение апротинина в хирургии при проведении операций 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

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 (1,33 КИЕ=1 АТрЕ) 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 качестве 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 аппарата искусственного кровообращения и у женщин при операции гистероэктомии показало линейную фармакокинетику препарата при введении доз от 50 тыс. до 2 млн КИЕ.

80 % апротинина связывается с белками плазмы, 20 % апротинина находится в свободном виде и обуславливает антифибринолитическую активность.

Равновесный объем распределения составляет около 20 л, общий клиренс апротинина 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 препарата определяется в головном мозге, апротинин практически не проникает в ликвор. Очень ограниченное количество апротинина проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм и выведение

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).

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

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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

Показания к применению

Для профилактики интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) у взрослых пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития кровотечения, или необходимости проведения гемотрансфузии.

Противопоказания

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

– У пациентов с положительным тестом на специфические антитела IgG к апротинину (см. раздел «Особые указания»)

В случае, если проведение тестирования на специфические антитела IgG к апротинину перед началом лечения невозможно, но предполагается, что пациент получал лечение апротинином или «фибриновыми герметиками» в течение предыдущих 12 месяцев, введение апротинина противопоказано.

С осторожностью

– Предшествующее применение апротинина (см. раздел «Особые указания»)

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования по применению препарата Апротекс у беременных женщин не проводились. 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 препарата Апротекс в период грудного вскармливания 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

До назначения препарата Апротекс каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к апротинину (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Препарат Апротекс вводят внутривенно медленно. Максимальная скорость введения составляет 5-10 мл/мин. При введении препарата пациент должен находиться в положении лежа на спине. Препарат Апротекс следует вводить через магистральные вены, которые не должны использоваться для введения других препаратов.

В связи с высоким риском развития аллергических/анафилактических реакций, всем пациентам за 10 мин до введения основной дозы препарата Апротекс следует ввести пробную дозу, составляющую 1,5 мл восстановленного раствора (10 000 КИЕ). При

отсутствии отрицательных реакций вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов за 15 минут до введения препарата Апротекс. В любом случае должны быть обеспечены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

Взрослые пациенты

Начальную дозу, составляющую 752 000–1 504 000 АТрЕ (1-2 млн КИЕ), вводят внутривенно медленно в течение 15-20 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 752 000–1 504 000 АТрЕ (1-2 млн КИЕ) добавляют к первичному объему аппарата искусственного кровообращения «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 188 000 – 376 000 АТрЕ/ч (250-500 тыс. КИЕ/ч) до окончания операции. Общее количество введенного апротинина в течение всей операции не должно превышать 5 250 000 АТрЕ (7 млн КИЕ).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции почек

Изменение режима дозирования у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты пожилого возраста

Изменение режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Применение препарата Апротекс противопоказано у детей в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения

Содержимое 1 флакона растворяют в 2 мл (для дозировки 10 000 АТрЕ) или 20 мл (для дозировки 100 000 АТрЕ) изотонического раствора хлорида натрия. **При расчете дозы следует учитывать, что 1 АТрЕ=1,33 КИЕ.** Раствор препарата Апротекс не подлежит хранению и должен быть использован сразу же после разведения. Неиспользованный раствор должен быть подвергнут утилизации в соответствии со стандартной процедурой утилизации препаратов, принятой в данном стационаре.

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 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.

Симптомы аллергических/анафилактических реакций:

нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия;

нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота;

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

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

В случае развития 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 нежелательных явлений представлена по следующей классификации: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 и <1/10); нечасто (≥1/1000 и <1/100); редко (≥1/10000 и <1/1000) и очень редко (<1/10000).

Системно-органный класс	**Частота возникновения нежелательной реакции**	**Нежелательная реакция**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)*, коагулопатии*
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции
	Очень редко	Анафилактический шок (потенциально опасный для жизни)*
Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы	Нечасто	Ишемия миокарда, тромбоз/окклюзия коронарных артерий, инфаркт миокарда, перикардиальный выпот, тромбозы
	Редко	Артериальный тромбоз (с возможной

		манифестацией нарушения функции жизненно важных органов, таких как почки, легкие, головной мозг)
	Очень редко	Тромбоэмболия легочной артерии*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Олигурия, острая почечная недостаточность, тубулярный некроз
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень редко	Реакции в области инъекции/инфузии, тромбофлебит/флебит в месте инфузии

*Информация о данных нежелательных реакциях получена при пострегистрационном применении апротинина

Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки препаратом не сообщалось.

Антидота к апротинину не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Апротекс не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

Препарат Апротекс совместим с 20 % раствором декстрозы (глюкозы), раствором гидроксиэтилированного крахмала, лактатным раствором Рингера.

При одновременном применении апротинина со стрептокиназой, урокиназой, алтеплазой уменьшается активность этих препаратов.

Особые указания

При применении апротинина, особенно при повторном применении препарата, возможно развитие аллергических/анафилактических реакций. Поэтому перед применением препарата необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск. За 10 мин до введения основной дозы препарата Апротекс вводится пробная доза, составляющая 1,5 мл (10 000 КИЕ). За 15 мин до введения терапевтической дозы препарата Апротекс возможно применение блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов. Однако аллергические/анафилактические реакции могут развиться и 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, направленных на лечение аллергических/анафилактических реакций.

До применения препарата Апротекс каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к апротинину. Пациенты, у которых выявляются антитела (IgG) к

апротинину, имеют высокий риск развития анафилактических реакций при применении апротинина. В связи с этим применение препарата Апротекс у таких пациентов противопоказано. Если определение антител (IgG) к апротинину невозможно, то у пациентов, у которых нельзя исключить применение апротинина в течение предшествующих 12 месяцев, применение препарата Апротекс 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 (когда 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 кардиоплегии препарат Апротекс 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 с целитом. Из-за различия в протоколах рекомендуется принимать минимальные значения АСТ теста с целитом – 750 секунд и АСТ теста с каолином – 480 секунд в 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, рассчитанной 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, получающих препарат Апротекс, нейтрализацию гепарина протамином следует проводить только после прерывания экстракорпорального кровообращения на основании фиксированного количества вводимого гепарина или под контролем метода титрования протамина.

Общее количество введенного апротинина в течение лечебного цикла не должно превышать 7 млн КИЕ (5,25 млн АТрЕ).

Апротинин не является заменителем гепарина.

Препараты для парентерального введения следует подвергать визуальному контролю непосредственно перед применением. Не следует использовать остатки раствора для последующего применения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Данные о каком-либо влиянии апротинина на способность управления автомобилем и работы с механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения, 10000 АТрЕ и 100000 АТрЕ.

По 10000 АТрЕ или 100000 АТрЕ активного вещества во флаконы бесцветного нейтрального стекла, I или II гидролитического класса, герметично укупоренные резиновыми пробками с обкаткой колпачками алюминиевыми или алюмо-пластиковыми.

Каждый флакон с инструкцией по применению помещают в пачку из картона или по 5 или 10 флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку с перегородками или специальными гнездами из картона.

По 30, 50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по применению помещают в коробку из картона (для стационаров).

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.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ООО «ВЕРОФАРМ»

Адрес производства: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии от потребителей

ООО «ВЕРОФАРМ»

Юридический адрес: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Адрес принятия претензий: Россия, 601125, Владимирская обл., Петушинский район, пос. Вольгинский, ул. Заводская, владение 120.

Тел./факс: (4922) 37-98-28.

Руководитель фармакологической группы
Регуляторного отдела
ООО «ВЕРОФАРМ» Н.В. Соломахина