

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Апротинин - ТРИВИУМ, 10 000 КИЕ/мл, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апротинин.

Каждый мл раствора для внутривенного введения содержит 10 000 КИЕ (единица ингибирования калликреина) апротинина.

Каждая ампула объемом 10 мл содержит 100 000 КИЕ (единица ингибирования калликреина) апротинина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: бензиловый спирт – 100 мг, натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Апротинин - ТРИВИУМ показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет для профилактики интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования (АКШ) с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) у взрослых пациентов, находящихся в группе повышенного риска развития кровотечения или необходимости проведения гемотрансфузии.

4.2. Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Начальная доза, составляющая 1–2 млн. КИЕ, вводится внутривенно медленно в течение 15–20 минут 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 аprotинина в течение всего курса не должно превышать 7 млн. КИЕ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Изменение режима дозирования у пожилых пациентов не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

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

Дети

Безопасность и эффективность аprotинина у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутривенно, медленно.

До назначения препарата Аprotинин - ТРИВИУМ каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к аprotинину (см. раздел 4.4.).

Препарат вводят только в положении лежа на спине, внутривенно струйно медленно (максимальная скорость введения: 5–10 мл/мин) или капельно. Вводить препарат Аprotинин - ТРИВИУМ 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 Аprotинин - ТРИВИУМ следует вводить пробную дозу, составляющую 1 мл (10 тыс. КИЕ). При отсутствии отрицательных реакций вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых H₁- и H₂-рецепторов за 15 минут до введения препарата Аprotинин - ТРИВИУМ.

Перед применением препарата Аprotинин - ТРИВИУМ должны быть подготовлены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к аprotинину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.;
- у пациентов с положительным тестом на специфические антитела (IgG) к аprotинину (см. раздел 4.4.). В случае, если проведение тестирования на специфические антитела (IgG) к аprotинину перед началом лечения невозможно, но предполагается, что пациент получил

лечение апротинином или «фибриновыми герметиками» в течение предыдущих 12 месяцев, введение апротинина противопоказано;

- возраст до 18 лет;
- беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью при:

- предшествующем применении апротинина;
- аллергических реакций в анамнезе (в том числе на белок крупного рогатого скота).

Особые указания

Апротинин не следует применять, если АКШ сочетается с другой сердечно-сосудистой операцией, поскольку соотношение пользы и риска применения апротинина при других сердечно-сосудистых вмешательствах не установлено.

Лабораторный мониторинг активности антикоагулянтов во время искусственного кровообращения

Апротинин не является гепарин-сберегающим средством, поэтому важно, чтобы во время терапии апротинином поддерживалась адекватная антикоагулянтная терапия гепарином. Повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и активированного времени свертывания крови (Activated Clotting Time; АСТ), активированного целитом, ожидается у пациентов, получающих апротинин, во время операции и в течение нескольких часов после операции. Следовательно, АЧТВ не следует использовать для контроля поддержания адекватной антикоагуляции гепарином. Пациентам, которым проводится аортокоронарное шунтирование с применением апротинина, рекомендуется один из трех методов поддержания адекватной антикоагуляции: АСТ, применение фиксированной дозы гепарина или определение концентрации гепарина (см. ниже). Если для поддержания адекватной антикоагуляции в присутствии апротинина используется АСТ, то минимальное рекомендуемое АСТ, активированное целитом, составляет 750 секунд и минимальное рекомендуемое АСТ, активированное каолином, составляет 480 секунд, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии.

Дополнительные указания по применению при экстракорпоральном кровообращении

Пациентам, которым проводится аортокоронарное шунтирование с применением апротинина, рекомендуется один из следующих методов для поддержания адекватной антикоагуляции:

Активированное время свертывания крови (АСТ)

Определение активированного времени свертывания крови не является стандартизированным тестом для определения свертываемости крови, и применение аprotинина может влиять на различные методики проведения теста. АСТ также подвержено влиянию различных эффектов гемодилюции и воздействию температуры во время АКШ. Установлено, что под влиянием аprotинина результат АСТ теста с каолином увеличивается в меньшей степени, чем результат АСТ теста с целитом. Из-за различия в методиках минимальное значение АСТ теста с целитом составляет 750 секунд и минимальное значение АСТ теста с каолином – 480 секунд в присутствии аprotинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии. Следует проконсультироваться с производителем теста АСТ относительно интерпретации результатов анализа в присутствии аprotинина.

Фиксированная доза гепарина

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

Определение концентрации гепарина

Метод титрования протамина не подвержен влиянию аprotинина и может быть использован для измерения концентрации гепарина. Измерение величины «доза-ответ» гепарина, оцениваемой титрованием протамина, следует проводить перед введением аprotинина для определения нагрузочной дозы гепарина. Дополнительные дозы гепарина следует вводить на основе концентраций гепарина, измеренных титрованием протамина. Концентрация гепарина во время шунтирования не должна опускаться ниже 2,7 ЕД/мл (2,0 мг/кг) или ниже концентрации, определенной при измерении величины «доза-ответ» гепарина перед введением аprotинина.

У пациентов получавших аprotинин нейтрализация гепарина протамином после прекращения искусственного кровообращения должна либо основываться на фиксированном соотношении к количеству применяемого гепарина, либо контролироваться методом титрования протамина.

Аprotинин не является гепарин-сберегающим средством.

Консервация трансплантата

Кровь, взятая из центральной инфузионной линии, через которую вводится аprotинин, не должна использоваться для сохранения трансплантата.

Повторное применение аprotинина

Применение аprotинина, особенно у пациентов, которые ранее получали аprotинин (включая аprotининсодержащие фибриновые герметики), требует тщательной оценки соотношения риска и пользы, поскольку возможно развитие аллергических/анафилактических реакций. Хотя в большинстве случаев анафилактические реакции возникают при повторном применении в течение первых 12 месяцев, имеются также единичные сообщения об анафилактических реакциях, возникших при повторном применении аprotинина более чем через 12 месяцев.

При применении аprotинина необходимо иметь наготове стандартные средства неотложной помощи при аллергической/анафилактической реакции.

Оценка риска аллергических реакций

Все пациенты, получающие аprotинин, должны сначала получить тестовую дозу для оценки вероятности аллергических реакций (см. раздел 4.2). Тестовую дозу аprotинина следует вводить только при наличии средств и оборудования для лечения анафилактических реакций.

Пациенты, у которых выявляются антитела (IgG) к аprotинину, имеют высокий риск развития анафилактических реакций при применении аprotинина. В связи с этим применение препарата Аprotинин - ТРИВИУМ у таких пациентов противопоказано. До назначения препарата Аprotинин - ТРИВИУМ каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к аprotинину. Если определение антител (IgG) к аprotинину невозможно, то у пациентов, у которых нельзя исключить применение аprotинина в течение предшествующих 12 месяцев, применение препарата Аprotинин - ТРИВИУМ противопоказано.

Нарушение функции почек

Результаты недавних обсервационных исследований показывают, что аprotинин может спровоцировать нарушение функции почек, особенно у пациентов с уже существующей почечной дисфункцией. Анализ всех объединенных плацебо-контролируемых исследований у пациентов, перенесших АКШ, выявил повышение уровня креатинина в сыворотке крови $> 0,5$ мг/дл выше исходного уровня у пациентов, получавших терапию аprotинином. Поэтому рекомендуется тщательно взвесить соотношение рисков и пользы перед применением аprotинина у пациентов с уже существующими нарушениями функции почек или у пациентов с факторами риска (такими как сопутствующее лечение аминогликозидами).

Сообщалось об увеличении частоты почечной недостаточности и смертности по сравнению с исторической контрольной группой, сопоставимой по возрасту у пациентов получавших

апротинин, которым проводилось сердечно-легочное шунтирование с глубокой гипотермической остановкой кровообращения во время операции на грудной аорте. Необходимо обеспечить адекватную антикоагулянтную терапию гепарином (см. выше).

Смертность

В некоторых нерандомизированных наблюдательных исследованиях сообщалось о связи между применением апротинина и повышенной смертностью (например, Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), в то время как в других нерандомизированных исследованиях о такой связи не сообщалось (например, Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti 2009). В этих исследованиях апротинин обычно назначался пациентам, у которых было больше факторов риска повышенной смертности до операции, чем у пациентов в других группах лечения.

В большинстве исследований эти исходные различия в факторах риска должным образом не учитывались, и влияние этих факторов риска на результаты неизвестно. Поэтому интерпретация этих обсервационных исследований ограничена, и связь между применением апротинина и повышенной смертностью не может быть ни установлена, ни опровергнута. Таким образом, апротинин следует применять только в разрешенных случаях при изолированном АКШ, после тщательной оценки потенциальных рисков и ожидаемой пользы.

В публикации Fergusson с соавт. (2008) проанализированы данные рандомизированного контролируемого исследования «Blood Conservation Using Antifibrinolytics in a Randomized Trial» (BART) и сообщается о более высокой смертности у пациентов, получавших апротинин, по сравнению с пациентами, получавшими транексамовую кислоту или аминокaproновую кислоту. Однако из-за ряда методологических недостатков результаты исследования BART не позволяют сделать однозначное заключение о сердечно-сосудистых рисках применения апротинина.

Вспомогательные вещества

Препарат Апротинин - ТРИВИУМ содержит бензиловый спирт

Данный препарат содержит 100 мг бензинового спирта в расчете на одну ампулу.

Бензиловый спирт противопоказан новорожденным и недоношенным детям. Может вызывать токсические и анафилактикоидные реакции у младенцев и детей до 3 лет.

Препарат Апротинин - ТРИВИУМ содержит натрий

Данный препарат содержит 1,45 ммоль (33,5 мг) натрия в расчете на одну ампулу. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Препарат Апротинин - ТРИВИУМ не следует смешивать с другими лекарственными препаратами при введении.

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

Препарат Апротинин - ТРИВИУМ ингибирует эффекты фибринолитических средств, в том числе стрептокиназы, урокиназы, алтеплазы.

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

Нарушение функции почек может быть вызвано применением аprotинина, особенно у пациентов с уже существующей почечной дисфункцией.

Аминогликозиды являются фактором риска нарушения функции почек.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Исследования по применению препарата аprotинина 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, а также терапевтических мер, предпринимаемых для устранения этих реакций.

Лактация

Применение препарата аprotинина в период лактации не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку не обладает биодоступностью при приеме внутрь.

Фертильность

Данные клинических исследований о влиянии аprotинина на фертильность отсутствуют.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Данные о влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют. Во время приема препарата пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность аprotинина была оценена в более чем 45 исследованиях II и III фазы, включавших более 3800 пациентов, получавших аprotинин. В общей сложности около 11 % пациентов, получавших аprotинин, испытывали побочные реакции. Наиболее серьезной побочной реакцией был инфаркт миокарда. Побочные эффекты должны быть интерпретированы с учетом их развития при проведении хирургических вмешательств.

Табличное резюме нежелательных реакций

Представленные ниже данные по нежелательным реакциям получены из клинических исследований и из спонтанных сообщений и классифицированы по системно-органным классам и частоте возникновения. Частота встречаемости определяется в соответствии с классификацией Всемирной Организации Здравоохранения следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Коагулопатии, в том числе синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции
	Очень редко	Анафилактические реакции, вплоть до анафилактического шока (потенциально опасного для жизни)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Ишемия миокарда, тромбоз / окклюзия коронарных артерий, инфаркт миокарда, перикардальный выпот, тромбозы
Нарушения со стороны сосудов	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 нарушения и реакции в месте введения	Очень редко	Реакции в области инъекции / инфузии, тромбофлебит

Описание отдельных нежелательных реакций

Аллергические/анафилактические реакции

У пациентов, получающих апротинин впервые, развитие аллергических/анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических/анафилактических реакций может возрасти 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 проявляются нарушениями со стороны:

сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия;

желудочно-кишечного тракта: тошнота;

дыхательной системы: бронхиальная астма (бронхоспазм);

кожи и подкожных тканей: 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.

Сердечно-сосудистая система

В объединенном анализе всех плацебо-контролируемых клинических исследований частота инфаркта миокарда (ИМ), о котором сообщили исследователи, у пациентов получавших апротинин, составила 5,8 % по сравнению с 4,8 % у пациентов, получавших плацебо, с разницей в 0,98 % между группами (апротинин n=3817 и плацебо n=2682; по состоянию на апрель 2005 г.). В некоторых исследованиях наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИМ в связи с приемом апротинина, в то время как другие исследования показали более низкую частоту по сравнению с плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых

подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Имеется ограниченная информация о случаях передозировки апротинина.

Симптомы

Тошнота, рвота, диарея, боль в мышцах, нестабильное артериальное давление.

Лечение

Специфического антидота не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические средства; антифибринолитические средства; ингибиторы протеиназ.

Код АТХ: B02AB01

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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, 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 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 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 провоспалительных адгезивных гликопротеинов (CD IIb) гранулоцитами.

Применение апротинина в хирургии при проведении операций с использованием АИК уменьшает воспалительный ответ, что выражается в уменьшении объема кровопотери и потребности в гемотрансфузии, снижении частоты повторных ревизий средостения для поиска источника кровотечения.

Клиническая эффективность и безопасность

Данные глобального пула плацебо-контролируемых исследований компании Bayer у пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), показали, что частота повышения концентрации креатинина в сыворотке крови $> 0,5$ мг/дл выше его концентрации до лечения была статистически выше (9,0 % [185/2047] в группе применения апротинина в полной дозе по сравнению с 6,6 % [129/1957] в группе плацебо, отношение шансов 1,41 [95 % доверительный интервал (ДИ) 1,12–1,79]). В большинстве случаев послеоперационная почечная дисфункция была нетяжелой и обратимой. Частота повышения концентрации креатинина в сыворотке крови $> 2,0$ мг/дл выше исходного значения была одинаковой в группе применения апротинина в полной дозе и в группе плацебо (1,1 % против 0,8 %; отношение шансов 1,16 [95 % ДИ 0,73–1,85]) (см. раздел 4.4). Показатели госпитальной смертности в рандомизированных клинических исследованиях приведены в таблице ниже:

Популяции (все пациенты, для жизни которых возможна оценка безопасности)	Апротинин в полной дозе		Плацебо		Отношение шансов (95 % ДИ)
	n/N	%	n/N	%	
Все случаи АКШ	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78; 1,52)
Первичное АКШ	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62; 1,38)
Повторное АКШ	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75; 2,87)

5.2. Фармакокинетические свойства

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

Равновесный объем распределения составляет около 20 литров, общий клиренс препарата составляет примерно 40 мл/мин.

Аprotинин 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 аprotинина, являющегося основанием, к кислым протеогликанам хрящевой ткани.

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

Очень ограниченное количество аprotинина проникает через плацентарный барьер.

Биотрансформация

Аprotинин метаболизируется лизосомальными ферментами в почках до неактивных метаболитов – коротких пептидных цепей и аминокислот.

Элиминация

Активный аprotинин выявляется в моче в небольшом количестве (менее 5 % от введенной дозы). В течение 48 часов 25–40 % аprotинина определяется в виде неактивных метаболитов в моче.

Почечная недостаточность

У пациентов с терминальной почечной недостаточностью фармакокинетика аprotинина не изучалась. При исследовании пациентов с нарушением функции почек изменения

фармакокинетических параметров аprotинина не выявлены, коррекция режима дозирования не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Бензиловый спирт

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл в ампулы из нейтрального стекла или из стекла 1-го гидролитического класса с точкой надлома или кольцом излома.

По 10 ампул вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную с вкладышем из бумаги или гофрированной ленты, или со специальными гнездами.

По 5 ампул помещают в контурный пластиковый поддон или контурную ячейковую упаковку, запаянные прозрачной пленкой или без нее.

По 1, 2, 5 контурных пластиковых поддонов или по 1, 2, 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку картонную.

По 5 контурных пластиковых поддонов или по 5 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в коробку картонную.

Не все размеры упаковок могут быть доступны для реализации.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Тривиум-XXI» (ООО «Тривиум-XXI»)

107564, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Богородское, ул. Краснобогатырская,
д. 38, стр. 2, помещ. 11/3.

Телефон: +7 (495) 788-59-06

Электронная почта: contact@trivium21.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «Тривиум-XXI» (ООО «Тривиум-XXI»)

107564, г. Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Богородское, ул. Краснобогатырская,
д. 38, стр. 2, помещ. 11/3.

Телефон: +7 (495) 788-59-06

Электронная почта: contact@trivium21.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Апротинин - ТРИВИУМ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>.