

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

Апротинин, 10000 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 10 мл содержит 100 000 КИЕ (единица ингибирования калликреина) апротинина.

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная со слегка желтоватым или коричневато-желтоватым оттенком жидкость.

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

Препарат Апротинин показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет 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.

4.2. Режим дозирования и способ примененияРежим дозирования*Взрослые пациенты*

Начальная доза, составляющая 1–2 млн КИЕ, вводится внутривенно медленно и в течение 15–20 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 1–2 млн КИЕ добавляют к первичному объему аппарата «сердце-лёгкие». Апротинин следует

добавлять к первичному объёму в период рециркуляции для обеспечения достаточного разведения препарата и предотвращения взаимодействия с гепарином.

После окончания болюсного введения проводят постоянную инфузию со скоростью введения 250–500 тыс. КИЕ/ч до окончания операции.

Общее количество введенного апротинина в течение всей операции не должно превышать 7 млн КИЕ.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты пожилого возраста

Изменение режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети

Безопасность и эффективность апротинина у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

До назначения препарата Апротинин каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к апротинину (см. раздел 4.3).

В связи с высоким риском развития аллергических/анафилактических реакций всем пациентам за 10 мин до введения основной дозы препарата Апротинин следует ввести 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 мин до введения препарата Апротинин. В любом случае должны быть заранее подготовлены стандартные и неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции (см. раздел 4.4).

Препарат Апротинин вводят только в положении «лёжа на спине», внутривенно струйно медленно (максимальная скорость введения 5–10 мл/мин) или капельно. Вводить препарат Апротинин следует через магистральные вены, не использовать их для введения других препаратов.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к апротинину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в подразделе 6.1.

- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- Пациенты с положительным тестом на специфические антитела IgG к аprotинину (см. раздел 4.4). В случае, если проведения тестирования на специфические тела невозможно, но предполагается, что пациент получал лечения аprotинином или «фибриновыми герметика» в течение предыдущих 12 месяцев, введение аprotинина противопоказано.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Предшествующее применение аprotинина (см. раздел «Особые указания»).
- Аллергические реакции в анамнезе (в том числе на белок крупного рогатого скота).

Особые указания

Аprotинин не следует применять, если аортокоронарное шунтирование (АКШ) сочетается с другой сердечно-сосудистой операцией, поскольку соотношение пользы и риска применения аprotинина при других сердечно-сосудистых вмешательствах не установлено.

Лабораторный мониторинг активности антикоагулянтов во время искусственного кровообращения

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

Дополнительные указания по применению при экстракорпоральном кровообращении

Пациентам, которым проводится АКШ с применением аprotинина, рекомендуется один из следующих методов поддержания адекватной антикоагуляции:

Активированное время свёртывания крови (АСТ)

Определение АСТ не является стандартизированным тестом для определения свёртываемости 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 гепотермии. 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 объёму 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 мг/кг) или ниже концентрации, определённой 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.

Концентрация 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 развития 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 применением препаратам Аprotинин у таких пациентов противопоказано. До назначения препарата Аprotинин 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 предшествующее применение аprotинина в течение предшествующих 12 месяцев, применение препарата Аprotинин противопоказано.

Нарушение функции почек

Результаты недавних обсервационных исследований показывают, что аprotинин может спровоцировать нарушение функций почек, особенно у пациентов с уже существующей почечной дисфункцией. Анализа 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 развития 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 разрешённых 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

Содержание бензилового спирта

Данный препарат содержит 100 мг бензилового спирта в одном флаконе. Противопоказан недоношенным и новорожденным. Из-за риска смертельных токсических реакций при введении бензилового спирта в дозе, превышающей 90 мг/кг/сут, данный препарат нельзя применять у младенцев и детей младше 3 лет.

Содержание натрия

Данный препарат содержит около 3,26 ммоль (или 75 мг) натрия в одном флаконе. Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Препарат Апротинин при введении не следует смешивать с другими препаратами.

Препарат Апротинин совместим с 20 % раствором декстрозы (глюкозы), раствором гидроксиэтилкрахмала, лактатным раствором Рингера.

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

Усиливает действие гепарина (добавление аprotинина к гепаринизированной крови вызывает увеличение времени свёртывания 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 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 тяжёлых побочных реакций, возможных при применении препарата, таких как анафилактические реакции, остановка сердца и т.д., а также терапевтических мер, предпринимаемых для устранения этих реакций.

Лактация

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

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

Данные о каком-либо влиянии препарата на способность управлять транспортными средствами, механизмами отсутствуют.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность апротинина была оценена более чем в 45 исследованиях II и III фазы, включавших более 3800 пациентов, получавших апротинин. В общей сложности около 11 % пациентов, получавших апротинин, испытывали нежелательные реакции. Наиболее серьёзной нежелательной реакцией был инфаркт миокарда. Нежелательные реакции должны быть интерпретированы с учетом их развития при проведении хирургических вмешательств.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций при применении апротинина классифицирована согласно рекомендациям ВОЗ: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $\leq 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1

Частота возникновения нежелательных реакций

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы					Коагулопатии, в т.ч. синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания	
Нарушения со стороны иммунной системы				Аллергические, анафилактические и анафилктоидные реакции	Анафилактический шок	
Нарушения со стороны сердца			Ишемия миокарда, инфаркт миокарда, перикардальный выпот			

Класс систем органов	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов			Тромбоз/ окклюзия коронарных артерий, тромбозы	Артериальный тромбоз (с возможной манифестацией нарушения функции жизненно-важных органов, таких как почки, лёгкие, головной мозг)	Тромбоэмболия легочной артерии	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей			Олигурия, острая почечная недостаточность, тубулярный некроз			
Общие нарушения и реакции в месте введения					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 мес. При повторном применении апротинина более, чем через 6 мес. риск развития аллергических/анафилактических реакций составляет 0,9 %. Риск развития тяжёлых аллергических/анафилактических реакций, возрастает, если в течение 6 мес. 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 тяжёлых аллергических реакций или анафилактического шока, в редких случаях с летальным исходом.

Симптомы аллергических/анафилактических реакций проявляются нарушениями со стороны:

сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия;

пищеварительной системы: тошнота;

дыхательной системы: бронхиальная астма (бронхоспазм);

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

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

Сердечно-сосудистая система

В объединённом анализе всех плацебо-контролируемых клинических исследований частота инфаркта миокарда (ИМ), о котором сообщили исследователи, у пациентов, получавших аprotинин, составила 5,8 % по сравнению с 4,8 % у пациентов, получавших плацебо, с разницей 0,98 % между группами (аprotинин n = 3817 и плацебо n = 2682; по состоянию на апрель 2005 г.). В некоторых исследованиях наблюдалась тенденция к увеличению частоты ИМ в связи приёмом аprotинина, 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 национальную систему 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://roszdravnadzor.gov.ru>

4.9. Передозировка

Имеется ограниченная информация о случаях передозировки аprotинина.

Симптомы — тошнота, рвота, диарея, миалгия, нестабильное артериальное давление.

Лечение — симптоматическое, специфического антидота не существует.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: B02AB01

Механизм действия

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладает антифибринолитическими свойствами. Образуя обратимые стехиометрические комплексы — ингибиторы ферментов, апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина, снижает фибринолитическую активность крови и, таким образом, оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях.

Апротинин ингибирует контактную фазу активации свёртывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования АИК и активации свёртывания, вызываемой контактом крови с инородными поверхностями, дополнительное ингибирование плазменного калликреина способствует минимизации нарушений в системах свёртывания 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 объёма кровопотери и потребности в гемотрансфузии, снижении частоты повторных ревизий средостения и поиска источника кровотечения.

Клиническая эффективность и безопасность

Данные глобального пула плацебо-контролируемых исследований компании Bayer у пациентов, перенесших 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 нетяжёлой и обратимой. Частота повышения концентрации креатинина в сыворотке крови > 2 мг/дл выше исходного значения была одинаковой в группе применения апротинина в полной дозе и 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:

Популяция (все пациенты, для 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 ($T_{1/2}$) 0,3–0,7 часа. Конечный $T_{1/2}$ 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 объём 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 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 объём 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 щёточной 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.

Биотрансформация

Апротинин метаболизируется лизосомальными ферментами в почках до неактивных метаболитов — коротких пептидных цепей и аминокислот.

Элиминация

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.

Особые группы пациентов

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.

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 4.5, 6.6.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

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

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 10 мл в ампулы нейтрального стекла.

По 1 ампуле вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

По 5 ампул в контурную ячейковую упаковку.

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

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

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

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

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

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

e-mail: info@mirpharm.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Общество с ограниченной ответственностью «ФАРМАКЛАБ» (ООО «ФАРМАКЛАБ»)

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

Тел.: +7 (495) 984-28-40

Факс: +7 (495) 984-28-41

Телефон круглосуточной линии с автоответчиком для сбора сообщений о нежелательных реакциях: +7 (495) 984-28-47

e-mail: info@mirpharm.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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