

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Апротинин, 13300 КИЕ, лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: апротинин.

Каждый флакон лиофилизата для приготовления раствора для внутривенного введения содержит 13300 КИЕ апротинина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий, (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Ллиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Ллиофилизат

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

Растворитель

Прозрачный бесцветный раствор.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Профилактика 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 применения

Режим дозирования

Начальную дозу, составляющую 1–2 млн. КИЕ, вводят внутривенно (в/в) медленно в течение 15–20 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 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 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 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 Апротинин противопоказано у детей в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Способ применения

До назначения препарата Апротинин каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к апротинину (см. разделы 4.3 и 4.4).

Раствор следует готовить непосредственно перед введением.

Препарат Апротинин вводят в/в медленно. Максимальная скорость введения составляет 5–10 мл/мин. При введении препарата пациент должен находиться в положении «лежа на спине». Препарат Апротинин 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 минут до введения основной дозы препарата Апротинин следует ввести пробную дозу, составляющую 1,5 мл восстановленного раствора (10 тыс. 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 Апротинин. В любом случае должна быть обеспечена возможность проведения стандартных неотложных мероприятий, направленных на лечение аллергической/анафилактической реакции.

4.3. Противопоказания

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

- Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены).
- У пациентов с положительным тестом на специфические антитела IgG к апротинину (см. раздел 4.4). 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.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

- Аллергические реакции в анамнезе (в т.ч. на белок крупного рогатого скота).
- Предшествующее применение апротинина.

Особые указания

Апротинин не следует применять, если аортокоронарное шунтирование (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 (Celite), 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 АКШ с применением апротинина, рекомендуется один из

следующих методов для поддержания адекватной антикоагуляции:

Активированное время свертывания крови

Определение АСТ 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 кануляции 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 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 применение аprotинина в течение предшествующих 12 месяцев, применение препарата Аprotинин 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, Olenchock 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 при изолированном АКШ, после тщательного рассмотрения 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.

Содержание натрия

Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %, содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на ампулу объемом 2 мл, то есть по сути не содержит натрия.

Необходимо учитывать пациентам, находящимся на диете с ограничением поступления натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

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

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

Нарушение функции почек может быть вызвано применением апротинина, 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 Апротинин 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.

Лактация

Применение препарата Апротинин в период лактации не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку не обладает биодоступностью при приеме 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 в более чем 45 исследованиях II и III фазы, включавших более 3800 пациентов, получавших апротинин. В общей сложности около 11 % пациентов, получавших апротинин, испытывали нежелательные реакции. Наиболее серьезной нежелательной реакцией был инфаркт миокарда (ИМ). Нежелательные реакции должны быть интерпретированы с учетом их развития при проведении хирургических вмешательств.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций при применении апротинина представлена в соответствии со следующей классификацией: 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 возникновения нежелательной реакции	Нежелательная реакция
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания, коагулопатии
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические, анафилактические и анафилактоидные реакции
	Очень редко	Анафилактический шок (потенциально опасный для жизни)
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Ишемия миокарда, инфаркт миокарда, перикардальный выпот
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Тромбоз/окклюзия коронарных артерий, 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	Нарушение функции почек, почечная недостаточность
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень редко	Реакции в области инъекции/инфузии, тромбофлебиты

Описание отдельных нежелательных реакций

Аллергические/анафилактические реакции

У пациентов, получающих аprotинин впервые, развитие аллергических/анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических/анафилактических реакций может возрасти до 5 %, особенно при повторном применении аprotинина в течение 6 месяцев. При повторном применении аprotинина 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 аprotинин применялся более чем два раза. Даже в том случае, если при повторном применении аprotинина 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: астма (бронхоспазм);

нарушения со стороны 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 эпинефрина (адреналина), глюкокортикостероидов.

Сердечно-сосудистая система

В объединенном анализе всех плацебо-контролируемых клинических исследований частота ИМ, о котором сообщили исследователи, у пациентов, получавших аprotинин, составила 5,8 % по сравнению с 4,8 % у пациентов, получавших плацебо, с разницей в 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 с применением 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 национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

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»:
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

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 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 проведении оперативных вмешательств с использованием АИК. Системная воспалительная реакция ведет к взаимосвязанной активации систем гемостаза, фибринолиза, активации клеточного и гуморального ответа. Апротинин, ингибируя многочисленные медиаторы (калликреин, плазмин, трипсин, и др.), ослабляет воспалительную реакцию, уменьшает фибринолиз и образование тромбина.

Апротинин ингибирует высвобождение провоспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов (ГП Ib, ГП IIb, ГП IIIa) тромбоцитами и препятствует экспрессии 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 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 аprotинина 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 аprotинина 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:

Популяция (все пациенты, для которых возможна оценка безопасности)	Аprotинин 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 аprotинина в плазме быстро снижается из-за распределения в межклеточном пространстве с начальным периодом полувыведения 0,3–0,7 часа. 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 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 % апротинина находится в свободном виде и обуславливает антифибринолитическую активность.

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

Апротинин накапливается в почках и, в меньшей степени, в хрящевой ткани. Накопление в почках происходит за счет связывания со щеточной каймой эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев и накопления в фаголизосомах этих клеток. Накопление в хрящевой ткани происходит за счет аффинности апротинина, являющегося основанием, к кислым протеогликанам хрящевой ткани.

Концентрации апротинина в других органах сравнимы с концентрацией препарата в плазме. Самая низкая концентрация 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, коррекция режима дозирования не требуется.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Хлористоводородной кислоты раствор 1 %

Растворитель

Натрия хлорид

Вода для инъекций

6.2. Несовместимость

Препарат Апротинин не следует смешивать с другими препаратами.

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

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Препарат

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке/коробке) для защиты от света.

Комплект с растворителем

Хранить при температуре не выше 25 °С. Хранить в оригинальной упаковке (пачке) для защиты от света.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Лиофилизат: по 13300 КИЕ действующего вещества во флаконы бесцветного стекла вместимостью 10 мл, герметично укупоренные бромо-бутиловыми резиновыми пробками, обжатые колпачками алюминиевыми или комбинированными.

Растворитель: Натрия хлорид, растворитель для приготовления лекарственных форм для инъекций, 0,9 %, в ампулах нейтрального стекла по 2 мл. Ампулы используются с насечкой/надрезом и точкой или кольцом излома.

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

1. По 1, 5 или 10 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в пачку из картона.

2. *Упаковка в комплекте с растворителем:*

в комплект входят:

- а) 1 флакон и 1 ампула;
- б) 5 флаконов и 1 контурная ячейковая упаковка с ампулами;
- в) 10 флаконов и 2 контурные ячейковые упаковки с ампулами.

Комплект помещают в пачку из картона вместе с инструкцией по медицинскому применению.

3. Упаковка для стационаров

По 30, 50, 85, 100 флаконов с равным количеством инструкций по медицинскому применению помещают в коробку из картона.

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

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

Инструкции по приготовлению раствора для внутривенного введения

Содержимое 1 флакона растворяют в 2 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Раствор препарата Апротинин 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.

Восстановленный раствор.

При прибавлении к содержимому флакона 2 мл натрия хлорида раствора 0,9 % образуется прозрачная бесцветная или с желтоватым оттенком жидкость.

Утилизация

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: +7 (495) 640-25-28

Электронная почта: reception@promomed.pro

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «ПРОМОМЕД РУС»

Адрес: 129090, г. Москва, проспект Мира, дом 13, строение 1, офис 13

Телефон: 8 800 222 95 63; 8 800 777 86 04 (круглосуточно)

Электронная почта: hot_line@promomed.pro

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» <http://eec.eaeunion.org/>.