

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ГОРДОКС
(GORDOX)

Склад:

діюча речовина: апротинін;

1 мл розчину містить 10 000 КІОД апротиніну;

допоміжні речовини: натрію хлорид, спирт бензиловий, вода для ін'єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін'єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або злегка забарвлений розчин. Інтенсивність забарвлення не більше $Y_5 - Y_4$, $Y_5 - Y_4$.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фібринолізу. Апротинін.

Код АТХ B02A B01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Апротинін представляє собою молекулу інгібітора протеаз широкого спектра дії, володіє антифібринолітичною активністю. Утворюючи оборотний стехіометричний комплекс фермент-інгібітор, апротинін у людини інгібує трипсин, плазмін, калікреїн у плазмі крові і тканинах, що призводить до інгібування фібринолізу.

Крім того, він інгібує контактну фазу активації згортання крові, яка є фактором запуску процесу коагуляції і стимуляції фібринолізу.

Апротинін застосовують під час операцій в умовах штучного кровообігу, оскільки він послаблює запальні реакції, що призводить до зниження потреби у трансфузії алогенної крові та зниження крововтрати, а також до зменшення необхідності повторного дослідження середостіння з приводу кровотечі.

У пацієнтів, яким проводили операцію аортокоронарного шунтування, частота підвищення рівня креатиніну у сироватці крові на 0,5 мг/дл порівняно з початковим рівнем була достовірно

вищою у пацієнтів, які отримали повну дозу апротиніну порівняно з групою плацебо. У більшості випадків післяопераційне порушення функції нирок мало оборотний характер і не було серйозним; частота підвищення рівня сироваткового креатиніну проти початкового рівня на 2 мг/дл і більше була однаковою у групі, яка отримала повну дозу апротиніну, і в групі плацебо.

В таблиці нижче представлено дані всіх проведених рандомізованих клінічних досліджень щодо госпітальної летальності.

Госпітальна летальність за даними всіх рандомізованих клінічних досліджень

(Популяція: усі пацієнти з аортокоронарним шунтуванням (АКШ), що увійшли до вибірки з безпеки у всіх країнах)

	Повна доза апротиніну		Плацебо		Співвідношення шансів (95% ДІ)
	n/N	%	n/N	%	
Популяція					
Всі пацієнти з АКШ	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Первинне АКШ	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Повторне АКШ	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

NAPaR [Nordic Aprotinin Patient Registry — Північний реєстр пацієнтів, що отримували апротинін]: багатоцентрове неінтервенційне дослідження з активним наглядом після реєстрації препарату, метою якого, серед іншого, було визначення частоти випадків, пов'язаних із безпекою. Підгрупу з 1384 пацієнтів, які перенесли ізольоване АКШ, лікували апротиніном. Внутрішньолікарняна летальність становила 1,3 % (95 % ДІ [довірчий інтервал]: 0,73 %, 1,96 %). Частота інфаркту міокарда та тромбоемболічних явищ становила 0,9 % (95 % ДІ: 0,39 %, 1,39 %) та 2,5 % (95 % ДІ: 1,63 %, 3,28 %) відповідно. Порушення функції нирок (післяопераційне підвищення рівня креатиніну >0,5 мг/дл) та ниркова недостатність (післяопераційне підвищення рівня креатиніну у сироватці крові >2,0 мг/дл) спостерігалися з частотою 2,7 % (95 % ДІ: 1,82 %, 3,55 %) та 0,15 % (95 % ДІ: 0,02 %, 0,54 %) відповідно. Протягом 24 годин після процедури 1,3 % (95 % ДІ: 0,73 %, 1,96 %) пацієнтів були повторно обстежені щодо кровотечі. Порівняно з опублікованими раніше даними групи контролю, результати NAPaR по суті відповідали відомому профілю безпеки застосування апротиніну за затвердженим показанням.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення апротинін швидко розподіляється по всьому позаклітинному просторі, що супроводжується швидким зниженням концентрації апротиніну у плазмі крові, час напіввиведення становить від 0,3 до 0,7 години. Пізніше, зокрема через 5 годин після введення, настає термінальна фаза елімінації, при якій час напіввиведення становить від 5 до 10 годин.

Плацента, імовірно, не повністю непроникна для апротиніну, проте penetрація, очевидно, відбувається вкрай повільно.

Метаболізм, елімінація та екскреція.

Молекула апротиніну в нирках під дією лізосомальних ферментів розщеплюється на більш короткі пептиди або амінокислоти. У людини з сечею екскретується менше 5 % від введеної дози апротиніну. Після внутрішньовенного введення здоровим добровольцям апротиніну з міткою ¹³¹I від 25 % до 40 % позначеної речовини виділяється протягом 48 годин із сечею у формі метаболітів. Ці метаболіти не мали ніякої фермент-інгібуючої активності.

Даних щодо застосування препарату пацієнтам із термінальною стадією ниркової недостатності ще немає, проте у пацієнтів із порушенням функції нирок не спостерігалось клінічно значущих фармакокінетичних змін або очевидних побічних ефектів. У зв'язку з цим спеціальної корекції дози у таких випадках не потрібно.

Клінічні характеристики.

Показання.

Апротинін показаний для профілактики з метою зниження післяопераційної крововтрати і потреби у гемотрансфузії у дорослих пацієнтів, які мають високий ризик великих крововтрат при проведенні ізольованого серцево-легеневого шунтування (тобто шунтування коронарних артерій, яке не комбінується з іншими серцево-судинними втручаннями).

Апротинін слід використовувати тільки після ретельного вивчення переваг і ризиків, а також звернути увагу, на доступні альтернативні методи лікування.

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. У пацієнтів, у яких є антитіла IgG, специфічні до апротиніну, при лікуванні апротиніном спостерігається підвищений ризик анафілаксії. У зв'язку з цим терапія апротиніном таким пацієнтам протипоказана.

У разі, якщо проведення тестування на специфічні антитіла IgG проти апротиніну перед початком лікування неможливе, але передбачається, що пацієнт отримував лікування апротиніном протягом попередніх 12 місяців, введення апротиніну протипоказане.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Апротинін інгібує дію тромболітичних препаратів, у тому числі стрептокінази, урокінази і альтеплази (р-ТАП — рекомбінантний тканинний активатор плазміногену), причому ефект інгібування залежить від дози препарату. Особливу увагу слід приділяти коагуляції у пацієнтів, що отримують активні тромболітики, які, як відомо, є мішенями апротиніну.

При необхідності можна розводити у 0,9 % розчині натрію хлориду або мінімум у 500 мл 5 % розчину глюкози. Препарат, розчинений у глюкозі, слід застосовувати у межах 4 годин.

Застосування апротиніну може призвести до порушення функції нирок, особливо у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Прийом препаратів із потужним нефротоксичним профілем (таких як аміноглікозиди та інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) є

фактором ризику ниркової дисфункції. Слід приділяти особливу увагу захисту нирок у пацієнтів, які застосовують апротинін та інші препарати, які можуть спричинити порушення функції нирок.

Особливості застосування.

Апротинін не слід застосовувати при проведенні аортокоронарного шунтування (АКШ) у поєднанні з іншими серцево-судинними операціями, оскільки співвідношення «користь/ризик» застосування апротиніну при проведенні інших серцево-судинних операцій не встановлено.

Лікування апротиніном може супроводжуватися порушенням функції нирок, особливо у пацієнтів, у яких вже є ураження нирок. У пацієнтів, яким проводилася операція аортокоронарного шунтування, було показано, що у групі, яка одержувала апротинін, спостерігалось підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на 0,5 мг/дл порівняно з нормою (див. розділ «Фармакодинаміка»). Відповідно, перед призначенням апротиніну пацієнтам із порушенням функції нирок або тим, які мають ризик ураження нирок (наприклад при одночасному лікуванні аміноглікозидами) необхідна ретельна оцінка співвідношення користі і ризику.

У пацієнтів, які отримували апротинін, відзначено підвищення частоти розвитку ниркової недостатності і летальності порівняно з порівняльною за віком контрольною групою, яка характеризувалася аналогічним медичним анамнезом і в якій також проводилися операції на грудному відділі аорти в умовах штучного кровообігу із зупинкою кровообігу на тлі глибокої гіпотермії. У таких випадках апротинін можна призначати лише з крайньою обережністю. Необхідно проводити відповідне антикоагулянтне лікування гепарином.

Даний препарат містить бензиловий спирт. Бензиловий спирт може спричинити анафілактичні реакції.

При застосуванні апротиніну необхідна ретельна оцінка співвідношення користі і ризику, особливо у пацієнтів, які раніше вже застосовували апротинін (у тому числі фібриновий пломбувальний матеріал, що містить апротинін), оскільки у них може розвинути алергічна реакція (див. розділ «Побічні реакції»). Хоча у більшості випадків анафілаксія розвивається після введення дозволеної дози протягом 12 місяців, є окремі повідомлення про випадки, коли анафілактична реакція виникла при повторній експозиції через 12 місяців. При проведенні терапії апротиніном необхідно мати наявності засоби екстреної допомоги для лікування алергічних та анафілактичних реакцій.

Усім пацієнтам, які отримують лікування апротиніном, необхідно спочатку ввести тестову дозу, для того щоб оцінити наявність схильності до алергічних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Тестову дозу слід вводити пацієнту в операційній.

Проведення моніторингу лабораторних показників антикоагуляції при проведенні аортокоронарного шунтування.

Застосування апротиніну не знижує кількості необхідного гепарину, тому дуже важливо, щоб адекватна антикоагулянтна активність, зумовлена застосуванням гепарину, підтримувалася під час терапії апротиніном.

Частковий тромбопластиновий час (ЧТЧ) і активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) подібні і стають невимірними при застосуванні високих доз гепарину. Таким чином,

АЧТЧ і ЧТЧ не слід використовувати для моніторингу антикоагуляції за допомогою гепарину у пацієнтів, які перенесли операцію серцево-легеневого шунтування.

Після проведення серцево-легеневого шунтування з терапією аprotиніном рекомендований один із наведених нижче методів для підтримки адекватної антикоагуляції:

1. Розглянути індивідуальне призначення гепарину та протаміну для зменшення післяопераційного порушення згортання крові та ускладнень у вигляді кровотечі при кардіохірургічних операціях з використанням серцево-легеневого шунтування (СЛШ). Індивідуалізована терапія або титрування гепарину базується на комп'ютерних системах дозування гепарину, показниках анти-Ха-активності або рівня гепарину в крові на додаток до активованого часу згортання (АЧЗ). Результати вимірювання анти-Ха-активності або рівня в крові не залежать від аprotиніну, і його слід виконувати відповідно до вказівок виробника тесту.

2. Якщо немає можливості застосування індивідуальних інструментів для дозування гепарину, рекомендується регулярно проводити АЧЗ-тести згідно з протоколами лікарні і відповідно призначати дози гепарину. Цільовий АЧЗ залежить від типу активатора та використовуваного обладнання. Підвищення АЧЗ каоліну та целіту очікується у пацієнтів, які отримували аprotинін під час операції та протягом кількох годин після операції. Пацієнтам, які проходять серцево-легеневе шунтування з терапією аprotиніном, рекомендовано мінімальний АЧЗ целіту 750 секунд або АЧЗ каоліну 480 секунд для підтримки антикоагуляції незалежно від ефектів гемодилуції та гіпотермії. Вимірювання АЧЗ з використанням суміші активаторів слід проводити згідно з інструкціями виробника тесту.

Застосування протаміну

Оскільки аprotинін не впливає на протаміновий тест у пацієнтів, які приймають аprotинін, нейтралізацію гепарину протаміном після припинення серцево-легеневого шунтування слід проводити відповідно до інструкцій виробника тесту.

Збереження трансплантата

Кров із системи для введення аprotиніну не слід використовувати для збереження трансплантата.

Повторне введення аprotиніну

У разі застосування аprotиніну потрібно ретельно оцінити співвідношення «ризик/користь», особливо у пацієнтів, які раніше отримували аprotинін (зокрема фібринові герметики, що містять аprotинін), оскільки у них може розвинути алергічна реакція (див. розділи «Протипоказання» та «Побічні реакції»). Хоча анафілаксія розвивається здебільшого після введення повторної дози протягом перших 12 місяців, відомо про окремі випадки, коли анафілактичні реакції виникали при повторному застосуванні через більше ніж 12 місяців. Під час проведення терапії аprotиніном потрібно мати наготові препарати для стандартної невідкладної терапії алергічних/анафілактичних реакцій.

Оцінка ризику виникнення алергічних реакцій

Всім пацієнтам, яким планується введення аprotиніну, необхідно спочатку ввести пробну дозу для оцінки схильності до алергічних реакцій (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Пробну дозу слід вводити пацієнту тільки за

наявності засобів і обладнання для надання екстреної допомоги при анафілактичних реакціях, що гостро розвиваються.

Порушення функції нирок

Результати недавніх обсерваційних досліджень свідчать про те, що застосування аprotиніну може негативно впливати на функцію нирок, особливо у пацієнтів з уже наявним порушенням функції нирок. Аналіз усіх плацебо контрольованих досліджень за участю пацієнтів, яким проводили аортокоронарне шунтування (АКШ), виявив підвищення рівня креатиніну в сироватці крові $>0,5$ мг/дл порівняно з вихідним значенням у пацієнтів, які отримували аprotинін (див. розділ «Фармакодинаміка»).

У пацієнтів, які отримували аprotинін, відзначено підвищену частоту розвитку ниркової недостатності та летальних наслідків порівняно з відповідною за віком та анамнезом контрольною групою, в якій також проводилися операції на грудному відділі аорти в умовах штучного кровообігу із зупинкою кровообігу на тлі глибокої гіпотермії.

Перед застосуванням аprotиніну у пацієнтів з порушенням функції нирок або пацієнтів із факторами ризику порушення функції нирок (наприклад, одночасне застосування з аміноглікозидами) слід ретельно оцінити співвідношення «ризик/користь».

Летальність

Дані рандомізованих клінічних досліджень про летальні наслідки подано у розділі «Фармакодинаміка».

Зв'язок між застосуванням аprotиніну і підвищеною кількістю летальних наслідків був виявлений у деяких нерандомізованих обсерваційних дослідженнях (наприклад: Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchok 2008, Shaw 2008), тоді як в інших дослідженнях такого зв'язку не спостерігалось (наприклад: Karkouti 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). У цих дослідженнях аprotинін, як правило, застосовували пацієнтам із більш високим ризиком летального наслідку до проведення операції, порівняно з пацієнтами в інших групах лікування.

У більшості досліджень ці вихідні відмінності в ступені ризику не враховувалися належним чином, так само немає інформації щодо впливу цих факторів ризику на результати. Як наслідок, можливість інтерпретації даних обсерваційних досліджень обмежена – зв'язок між підвищеним рівнем летальності і застосуванням аprotиніну не можна ні підтвердити, ні спростувати. Таким чином, аprotинін слід використовувати лише за показаннями під час ізольованого АКШ після ретельної оцінки співвідношення «ризик/користування».

Група дослідників у 2008 році проаналізувала дані, отримані в ході рандомізованого контрольованого клінічного дослідження BART (Скорочення об'єму крововтрати при застосуванні антифібринолітиків у рандомізованому дослідженні) і зробила висновок, що кількість летальних наслідків у пацієнтів, які отримували аprotинін, вища порівняно з пацієнтами, які отримували транексамову кислоту або амінокапронову кислоту. Однак через деякі відмінності в методології (за результатами дослідження BART) не можна зробити жодних однозначних висновків про серцево-судинні ризики.

Застереження стосовно допоміжних речовин

В 1 ампулі (10 мл) лікарського засобу міститься 100 мг бензилового спирту. Великі об'єми слід застосовувати з обережністю, і лише якщо є необхідність, особливо особам із порушенням функції печінки чи нирок, вагітним жінкам або жінкам, які годують грудьми, а також маленьким дітям, через ризик накопичення та токсичності (метаболічний ацидоз). Бензиловий спирт може викликати алергічні реакції.

Цей лікарський засіб містить 33,47 мг натрію на ампулу (10 мл), що еквівалентно 1,67 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини. Як правило, загальна кількість розчину для ін'єкцій Гордокс, що вводиться за процедуру, не повинна перевищувати 700 мл, що еквівалентно $(70 \times 33,47 \text{ мг})$ 2342,9 мг натрію. Ця кількість натрію становить 117,14 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової норми споживання 2 г натрію для дорослої людини.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводили.

Застосування у період вагітності: результати досліджень на тваринах не вказують на наявність тератогенного або ембріотоксичного ефекту апротиніну. Апротинін протипоказаний у I триместрі вагітності і його не слід застосовувати у II та III триместрах вагітності, за винятком тих випадків, коли потенційна користь перевищує очікуваний ризик. У випадку розвитку серйозних небажаних реакцій (таких як анафілактичні реакції, зупинка серця тощо) і під час їх лікування при оцінці ризику і користі слід брати до уваги потенційну небезпеку нанесення шкоди плоду (див. розділ «Особливості застосування»).

Невідомо, чи екскретується апротинін у грудне молоко. Інформація про застосування

Гордоксу у період грудного годування відсутня. Однак, оскільки апротинін не є біодоступним при пероральному прийомі, будь-яка кількість препарату, що потрапила у грудне молоко, не впливатиме на організм дитини.

Адекватних і добре контрольованих досліджень, що стосуються фертильності у чоловіків або жінок, не проводили.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Препарат застосовувати тільки в умовах стаціонару.

Спосіб застосування та дози.

Перед введенням апротиніну варто розглянути можливість проведення відповідного тесту на антитіла IgG, специфічні до апротиніну (див. розділ «Протипоказання»).

За винятком випадків, коли характер призначень відрізняється, для дорослих пацієнтів

рекомендуються такі дозування препарату:

Тест-доза

Унаслідок ризику розвитку алергічної (анафілактичної) реакції всім пацієнтам слід ввести внутрішньовенно 10000 КІОД (калікреїн-інгібуючих одиниць) апротиніну (1 мл) як мінімум за 10 хвилин до введення початкової дози. Якщо початкова доза 1 мл не спричинила алергічної реакції, то можна ввести терапевтичну дозу.

Антагоністи H_1 і H_2 можна вводити за 15 хвилин до проведення тесту з апротиніном. Необхідно мати в наявності обладнання для проведення стандартного термінового лікування анафілактичних та алергічних реакцій.

Під час операцій на відкритому серці (з апаратом штучного кровообігу) для зниження крововтрати і потреби в гемотрансфузії

Дозування

Після введення в наркоз (але до проведення стернотомії) рекомендується ввести навантажувальну дозу від 1 000 000 до 2 000 000 КІОД шляхом повільної внутрішньовенної ін'єкції або інфузії протягом 20-30 хвилин. Наступні 1 000 000-2 000 000 КІОД слід вводити після включення апарату штучного кровообігу. З метою уникнення фізичної несумісності апротиніну та гепарину, який додається до розчину первинного заповнення насоса, кожен препарат слід додавати до розчину первинного заповнення насоса у процесі рециркуляції, для того щоб забезпечити достатнє розведення обох препаратів до того, як вони змішуються один з одним. Після початкової болюсної інфузії у високій дозі слід вводити від 250 000 до 500 000 КІОД на годину шляхом безперервної інфузії до закінчення операції.

У цілому загальна кількість апротиніну, введеного протягом лікувального циклу, не повинна перевищувати 7 000 000 КІОД, що пов'язано з вмістом бензилового спирту в ін'єкційному розчині (див. розділ «Особливості застосування»).

Апротинін для внутрішньовенного введення слід вводити через центральний венозний катетер, який не слід використовувати для введення будь-якого іншого лікарського препарату.

Препарат можна вводити тільки пацієнтам, які знаходяться у положенні лежачи; введення слід проводити повільно (максимальна швидкість – від 5 до 10 мл на хвилину) шляхом внутрішньовенної ін'єкції або короткострокової інфузії.

Пацієнтам із порушенням функції нирок: відповідно до накопиченого до теперішнього часу клінічного досвіду, корекція дози не потрібна.

Застосування пацієнтам літнього віку: відповідно до наявного на даний час клінічного досвіду, пацієнтам літнього віку не має потреби змінювати режим дозування.

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені.

Передозування.

Симптоми передозування або інтоксикації не описані. Специфічного антидоту не існує. Рекомендується проведення симптоматичного лікування.

Побічні реакції.

Резюме профілю безпеки

Безпека апротиніну була оцінена в ході понад 45 досліджень II-III фази, з участю більше 3800 пацієнтів, які отримували апротинін. У цілому в 11 % пацієнтів, які отримували апротинін, розвивалися побічні реакції. Найбільшою серйозною побічною реакцією був інфаркт міокарда. Безпека апротиніну контролювалася в NAPA у період з лютого 2016 року до листопада 2020 року. Серед 6682 зареєстрованих пацієнтів частота побічних реакцій на препарат становила 1,1 %. Побічні реакції слід оцінювати в контексті хірургічних втручань.

Алергічні/анафілактичні реакції

У пацієнтів, які отримують апротинін вперше, розвиток алергічних або анафілактичних реакцій мало ймовірний. У разі повторного введення частота розвитку алергічних (анафілактичних) реакцій може досягати 5 %. При ретроспективному аналізі алергічних (анафілактичних) реакцій було показано, що їх частота підвищується у випадку, якщо повторне введення має місце протягом 6 місяців після первинного лікування (частота становить 5 % при повторній експозиції протягом 6 місяців і 0,9 % при повторній експозиції після закінчення 6 місяців). Крім того, при ретроспективному аналізі було показано, що частота тяжких анафілактичних реакцій додатково збільшується у пацієнтів, які протягом 6 місяців отримували апротинін більше 2 разів. Навіть у випадку, якщо пацієнт добре переніс повторне лікування апротиніном, наступне введення може спричинити тяжку алергічну реакцію або, у край рідкісних випадках, анафілактичний шок з летальним наслідком.

Симптоми алергічних або анафілактичних реакцій:

з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія;

з боку травної системи: нудота;

з боку дихальної системи: бронхіальна астма (бронхоспазм);

з боку шкіри та її придатків: анафілактичний набряк, свербіж, кропив'янка, висипання.

Якщо алергічна реакція розвивається під час ін'єкції або інфузії, то введення препарату необхідно негайно припинити. Слід використовувати стандартні заходи екстреної допомоги, у тому числі – введення адреналіну, кортикостероїдів, інфузійну терапію.

Серцево-судинна система.

У пацієнтів, яким проводили операцію аортокоронарного шунтування, не вдалося продемонструвати істотних відмінностей по кількості випадків інфаркту міокарда порівняно з випадками лікування плацебо. У деяких дослідженнях спостерігалася тенденція до збільшення частоти інфаркту міокарда під час введення апротиніну, у той час як в інших дослідженнях, навпаки, відзначене зниження числа випадків інфаркту міокарда.

Оскільки завданням вищезазначених досліджень не було виявлення відмінностей у частоті

розвитку інфаркту міокарда, підвищення імовірності розвитку клінічно значущих побічних ефектів не може бути статистично достовірно виключено.

У межах окремих частотних категорій небажані реакції зазначені у порядку зниження тяжкості.

Перелік побічних реакцій

У таблиці вказані побічні реакції, зафіксовані під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень апротиніну. Визначення частоти відповідає вимогам CIOMS III [Council for International Organizations of Medical Sciences — Рада міжнародних науково-медичних організацій] (апротинін: n = 3817, плацебо: n = 2682; інформація станом на квітень 2005 року) та базується на NAPA.

Клінічний опис	Часті від > 1 % до < 10 %	Нечасті від > 0,1 % до < 1 %	Поодинокі від > 0,01 % до < 0,1 %	Рідкісні < 0,01 %
Системні порушення та реакції у місці введення				
Реакції у місці введення				Реакції, які виникли у місці ін'єкції або інфузії. (Тромбо)флебіт у місці інфузії.
Порушення з боку серця				
Порушення з боку міокарда		Інфаркт міокарда Ішемія міокарда Оклюдія/тромбоз коронарних артерій		
Перикардіальний випіт		Перикардіальний випіт		
Судинні порушення				
Емболії та тромбози		Тромбоз Емболічний інсульт	Артеріальний тромбоз (та його специфічні прояви, які можуть виникнути в життєво важливих органах, наприклад нирках, легенях, головному мозку) Тромбоемболія легеневої артерії	
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи				
Порушення згортання крові				Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) Коагулопатія
Порушення з боку імунної системи				

Клінічний опис	Часті від > 1 % до < 10 %	Нечасті від > 0,1 % до < 1 %	Поодинокі від > 0,01 % до < 0,1 %	Рідкісні < 0,01 %
Гострі реакції гіперчутливості		Алергічні реакції Анафілактичні/ анафілактоїдні реакції		Анафілактичний шок (що потенційно загрожує життю)
Порушення з боку нирок та сечовидільної системи				
Порушення функції нирок		Гостра ниркова недостатність Некроз ниркових канальців Олігурія		
Дослідження				
	Підвищення рівня креатиніну			

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30 °С в оригінальній упаковці для захисту від впливу світла.

Препарат зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність. Апротинін слід вважати практично несумісним з іншими лікарськими засобами. Препарат не можна вводити у змішаних інфузіях. Через хімічну несумісність не можна застосовувати одночасно з кортикостероїдами, з живильними розчинами, які містять амінокислоти і жири.

Упаковка. 10 мл розчину в ампулі з безбарвного скла; по 5 ампул у пластиковій формі, 5 пластикових форм у картонній коробці з інструкцією для медичного застосування.

Категорія відпуску. За рецептом.

Відпускається тільки для стаціонарного застосування.

Виробник. БАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Н-1103, Будапешт, вул. Демреї, 19-21, Угорщина.