І Н С Т Р У К Ц І Я

для медичного застосування лікарського засобу

КОНТРИВЕН

(CONTRYVEN)

Склад:

діюча речовина: апротинін;

1 мл розчину містить: 10000 КІО апротиніну;

допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін’єкцій.

Лікарська форма. Розчин для ін’єкцій.

Основні фізико-хімічні властивості: прозора, безбарвна або з жовтуватим відтінком рідина.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори протеїназ. Апротинін. Код АТХ В02А В01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Апротинін являє собою молекулу інгібітора протеаз широкого спектра дії, має антифібринолітичну активність. 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 застосовується 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 проводилася операція аортокоронарного шунтування, частота підвищення рівня креатиніну в 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 функцій нирок носило оборотний характер і не було серйозним; частота підвищення рівня сироваткового креатиніну по відношенню до

початкового рівня на 2 мг/дл і більше була однаковою у групі, яка отримала повну дозу апротиніну, і в групі плацебо.

Метою Скандинавського реєстрового дослідження пацієнтів, які застосовують апротинін (Nordic Aprotinin Patient Registry (NAPaR)), – багатоцентрового неінтервенційного післяреєстраційного дослідження з активним спостереженням – було, окрім інших результатів, визначення частоти результатів, пов'язаних з безпекою. Апротинін застосовували в підгрупі, що налічувала 1384 пацієнти, які перенесли ізольоване аортокоронарне шунтування (іАКШ). Внутрішньолікарняна смертність становила 1,3 % (95 % ДІ: 0,73 %; 1,96 %). Частота випадків інфаркту міокарда та тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ) 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 сироваткового рівня креатиніну > 2,0 мг/дл) спостерігалися з частотою 2,7 % (95 % ДІ: 1,82 %, 3,55 %) і 0,15 % (95 % ДІ: 0,02 %, 0,54 %) відповідно. Протягом 24 годин після процедури 1,3 % (95 % ДІ: 0,73 %, 1,96 %) пацієнтів було повторно обстежено щодо кровотечі. При порівнянні з опублікованими результатами історичної контрольної групи результати дослідження NAPaR переважно відповідали відомому профілю безпеки апротиніну при застосуванні за затвердженим показанням.

Фармакокінетика.

Після внутрішньовенного введення апротинін швидко розподіляється по всьому позаклітинному просторі, що супроводжується швидким зниженням концентрації апротиніну в 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, ймовірно, не повністю непроникна для апротиніну, проте проникнення, очевидно, відбувається вкрай повільно.

Під час операції середні рівноважні концентрації препарату в плазмі крові у пацієнтів, які отримували апротинін під час операції на серці, становили від 175 до 281 КІОД/мл при використанні такої схеми:

2000000 КІОД в якості первинної дози внутрішньовенно; 2000000 КІОД у розчин первинного заповнення насоса і 500000 КІОД на годину у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії впродовж операції. Середня рівноважна концентрація препарату в плазмі крові під час операції після введення половини цієї дози становила від 110 до 164 КІОД/мл.

Дані фармакокінетичних досліджень апротиніну у здорових добровольців, у кардіологічних пацієнтів, яким проводилася операція в умовах штучного кровообігу, і у жінок, яким проводилася гістеректомія, свідчать про те, що фармакокінетичні параметри у діапазоні доз від 50000 КІОД до 2000000 КІОД мають лінійний характер.

Зв'язування з білками плазми крові було вивчено *ex vivo*. Близько 20 % антифібринолітичної активності було зумовлено незв'язаною формою у безбілковому шарі, а 80 % препарату перебувало у зв'язку з білками сироватки.

У рівноважній фазі обсяг розподілу становив близько 20 літрів, а загальний кліренс з організму людини становив близько 40 мл на хвилину.

Апротинін накопичувався у нирках і меншою мірою – у хрящовій тканині.

Накопичення препарату у нирках є результатом зв’язування апротиніну зі щітковою облямівкою епітеліальних клітин проксимальних канальців, а також кумуляції у фаголізосомах цих клітин. Кумуляція у хрящі зумовлена афінністю основного апротиніну до кислих протеогліканів.

В інших органах концентрація препарату в основному не відрізнялася від вмісту у сироватці крові. Найменша концентрація препарату спостерігалася у головному мозку; апротинін практично не надходив у спинномозкову рідину.

Лише невелика кількість апротиніну проникає через плацентарний бар’єр. Плацента не може вважатися повністю непроникною для апротиніну, однак швидкість проникнення вкрай низька.

Проникнення апротиніну у грудне молоко не досліджувалося.

Метаболізм, елімінація і екскреція.

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

Даних щодо застосування препарату пацієнтам із термінальною стадією порушення функції нирок ще немає, проте у пацієнтів із порушенням функцій нирок не спостерігалося 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).

Протипоказання.

Гіперчутливість до діючої речовини (білок великої рогатої худоби) або до будь-якої з допоміжних речовин, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗ-синдром). У пацієнтів, у яких є специфічні антитіла IgG 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 до проти апротиніну перед

початком лікування неможливе, але передбачається, що пацієнт отримував лікування апротиніном впродовж попередніх 12 місяців, введення апротиніну протипоказане.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, в тому числі з бета-лактамними антибіотиками (несумісні). Забороняється введення препарату разом із розчинами, які містять декстран, з кортикостероїдами, розчинами для парентерального живлення, які містять амінокислоти та ліпіди.

В залежності від дози Контривен знижує активність стрептокінази і урокінази. Може пригнічувати активність неспецифічної холінестерази сироватки крові. У хворих зі зниженою активністю неспецифічної холінестерази при одночасному застосуванні апротиніну й суксаметонію можливе виникнення апное, що зумовлено м’язовою релаксацією.

Апротинін інгібує дію тромболітичних препаратів, у тому числі стрептокінази, урокінази й альтеплази (р-ТАП = рекомбінантний тканинний активатор плазміногену), причому ефект інгібування залежить від дози препарату. Слід приділяти особливу увагу коагуляції в пацієнтів, які застосовують активні тромболітичні засоби, що є мішенями апротиніну.

Застосування апротиніну може призвести до порушення функції нирок, особливо у пацієнтів з уже наявним порушенням функції нирок. Застосування препаратів з потужним нефротоксичним профілем (наприклад аміноглікозидів та інгібіторів ренін-ангіотензин-альдостеронової системи) також підвищує ризик розвитку порушення функції нирок. Слід приділяти особливу увагу захисту нирок при застосуванні як апротиніну, так і інших препаратів, 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.

Порушення функції нирок

Результати попередніх обсерваційних досліджень свідчать про те, що лікування апротиніном може призводити до порушення функції нирок, особливо у пацієнтів з уже наявним порушенням функції нирок. За результатами аналізу всіх об’єднаних плацебо-контрольованих досліджень за участю пацієнтів, яким проводилася операція аорто-коронарного шунтування (АКШ), було показано, що в групі, яка одержувала апротинін, спостерігалося підвищення рівня креатиніну в сироватці крові більш ніж на 0,5 мг/дл порівняно з початковим значенням (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Було зареєстровано збільшення випадків ниркової недостатності та смерті в порівнянні із зіставною за віком групою історичного контролю в пацієнтів, які отримували апротинін під час операції на грудному відділі аорти в умовах штучного кровообігу із глибокою гіпотермічною

кардіоплегією.

Відповідно, перед призначенням апротиніну пацієнтам із порушенням функцій нирок або тим, які мають ризик ураження нирок (наприклад, при одночасному лікуванні аміноглікозидами) необхідна ретельна оцінка співвідношення користі й ризику.

Апротинін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з атопічним дерматитом, тому що можуть виникати псевдоалергічні 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 містять апротинін), оскільки у них може розвинутися алергічна реакція (див. розділ «Побічні реакції»). Хоча у більшості випадків анафілаксія розвивається після введення дозволеної дози впродовж 12 місяців, є окремі повідомлення про випадки, коли анафілактична реакція виникла при повторному введенні через 12 місяців. При проведенні терапії апротиніном необхідно мати в 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.

Антагоністи H_1 і H_2 можна вводити за 15 хвилин до проведення тесту з апротиніном.

Тестова доза апротиніну для всіх пацієнтів має становити 1 мілілітр (10000 КІОД), після чого необхідно спостерігати за пацієнтом впродовж, як мінімум, 10 хвилин, перш ніж ввести навантажувальну дозу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Проте навіть, незважаючи на відсутність ускладнень у період після введення початкової дози

1 мл, терапевтична доза апротиніну може спричинити анафілактичну реакцію. У разі, якщо розвивається анафілактична реакція, інфузію апротиніну слід припинити і вжити необхідних екстрених заходів.

У зв’язку з можливістю розвитку реакцій гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»), перед початком застосування препарату необхідно ретельно оцінити співвідношення користі і ризику у кожного пацієнта, який вже отримував лікування апротиніном (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі, якщо відомо, що пацієнт вже отримував або міг отримувати повторне лікування апротиніном, рекомендується дотримуватися запобіжних заходів. Як зазначено у розділі «Спосіб застосування та дози», всім пацієнтам, як мінімум, за 10 хвилин до введення початкової дози слід вводити тестову дозу апротиніну в об´ємі 1 мілілітр (10000 КІОД). Крім того, за 15 хвилин до введення тестової дози препарату можна ввести антагоніст H_1 (наприклад клемастин) і антагоніст H_2 (наприклад, циметидин). При необхідності для лікування алергічної (анафілактичної) реакції слід використовувати стандартні заходи екстреної допомоги.

Не слід, однак, забувати про те, що терапевтична доза може спричинити алергічну реакцію, навіть якщо пацієнт добре переніс введення первинної 1-мілілітрової тестової дози, не зазнавши при цьому жодних небажаних симптомів. Якщо це сталося, інфузію апротиніну слід негайно припинити і приступити до проведення стандартних заходів екстреної допомоги для

лікування анафілактичної реакції.

У пацієнтів, які отримували апротинін, відзначено підвищення частоти розвитку порушення функції нирок 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.

Моніторинг лабораторних показників антикоагуляції при проведенні аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу

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) та активований частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ) — це схожі показники, можливість визначення яких зникає при застосуванні високих доз гепарину. Тому показники АЧТЧ і ЧТЧ не слід використовувати для моніторингу антикоагуляції гепарином у пацієнтів, яким проводять операцію аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу.

Пацієнтам, яким проводять операцію аортокоронарного шунтування в умовах штучного кровообігу на тлі терапії апротиніном, для підтримання достатньої антикоагуляції рекомендується застосовувати один з таких методів:

1. Для зменшення післяопераційних порушень коагуляції та ускладнень у вигляді кровотеч при проведенні операції на серці в умовах штучного кровообігу слід розглянути можливість індивідуального підбору дози гепарину та протаміну. Індивідуальне призначення або титрування дози гепарину ґрунтується на комп’ютерних системах дозування гепарину, вимірюванні активностей анти-Ха або гепарину в крові на додаток до визначення активованого часу згортання (АЧЗ). Апротинін не впливає на вимірювання активностей анти-Ха та гепарину в крові, тому ці аналізи слід проводити відповідно до вказівок виробника тесту.

У разі відсутності індивідуальних засобів для дозування гепарину рекомендується проводити тести на АЧЗ через регулярні проміжки часу згідно з протоколами закладу та призначати дози гепарину відповідно до результатів тесту. Необхідний цільовий рівень АЧЗ залежить від типу використовуваних активатора та обладнання. Підвищення каолін- або целіт-АЧЗ очікується в пацієнтів, які отримують апротинін, під час операції та впродовж кількох годин після хірургічного втручання. Для підтримання антикоагуляції у пацієнтів в умовах штучного кровообігу при терапії апротиніном рекомендуються мінімальні значення целіт-АЧЗ 750 секунд або каолін-АЧЗ 480 секунд, незалежно від ефектів гемодилюції й гіпотермії. Тести на АЧЗ з використанням суміші активаторів слід проводити відповідно до вказівок виробників тестів.

2. Введення постійних дозувань гепарину: стандартна навантажувальна доза гепарину, яка вводиться до катетеризації серця, а також кількість гепарину, яка додається до розчину первинного заповнення апарату штучного кровообігу, мають становити не менше 350 МО/кг. Додаткова доза гепарину визначається з урахуванням маси тіла пацієнта і тривалості втручання в умовах штучного кровообігу.

3. Титрування гепарин/протамін: на результати застосування цього методу не впливає присутність апротиніну, тому він є прийнятним для вимірювання рівня гепарину. Взаємозв'язок між дозою гепарину і відповіддю на неї слід оцінювати за допомогою титрування протаміну перед введенням апротиніну (для визначення навантажувальної дози гепарину).

Додаткову кількість гепарину можна вводити з урахуванням концентрації гепарину, яка виміряна за допомогою титрування з протаміном. Концентрація гепарину в умовах штучного кровообігу не має знижуватися нижче рівня 2,7 Од/мл (2 мг/кг) або нижче дози, яка визначена при тестуванні залежності відповіді від дози гепарину, що проводився до введення апротиніну.

Після закінчення штучного кровообігу, якщо пацієнт отримував ін'єкції апротиніну, гепарин слід нейтралізувати введенням протаміну.

Застосування протаміну

Апротинін не впливає на протаміновий тест. Тому у пацієнта, який отримував ін'єкції апротиніну, гепарин слід нейтралізувати введенням протаміну після припинення застосування екстракорпорального кровообігу відповідно до вказівок виробника тесту.

Важливо: застосування апротиніну не означає, що потреба у гепарині знижується; апротинін не можна застосовувати як гепарин зберігаючий засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (8,5 мг)/1 мл натрію та (42,5 мг)/5 мл натрію, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося. 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 для плода (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

Препарат можна застосовувати тільки в умовах стаціонару.

Спосіб застосування та дози.

Якщо це можливо, перед початком введення препарату у всіх пацієнтів необхідно провести тест на специфічні антитіла IgG до апротиніну (див. розділ «Протипоказання»). Для дорослих пацієнтів рекомендуються такі дозування препарату:

Тест-доза.

Через ризик 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:

Після введення в наркоз (але до проведення стернотомії) рекомендується ввести навантажувальну дозу від 1000000 до 2000000 КІОД шляхом повільної внутрішньовенної ін’єкції або інфузії впродовж 20–30 хвилин. Наступні 1000000–2000000 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 250000 до 500000 КІОД на годину шляхом безперервної інфузії до закінчення операції.

У цілому загальна кількість апротиніну, введеного впродовж лікувального циклу, не повинна перевищувати 6000000 КІОД.

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 функцій нирок: згідно з накопиченим до теперішнього часу клінічним досвідом, 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.

Не можна застосовувати препарат, якщо виявлено помутніння вмісту ампули. Після відкриття ампули розчин необхідно негайно застосувати.

Діти. Ефективність та безпека застосування лікарського засобу 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 сорока п’яти досліджень фази II–III, проведених за участю більш ніж 3800 пацієнтів, які отримували апротинін. Загалом у 11 % пацієнтів, які отримували апротинін, розвивалися побічні реакції. Найсерйознішою побічною реакцією був інфаркт міокарда. Безпеку застосування апротиніну відстежували в Скандинавському реєстровому дослідженні пацієнтів, які отримують апротинін (NAPaR), з лютого 2016 р. до листопада 2020 р. Серед 6682 зарахованих пацієнтів частота виникнення побічних реакцій становила 1,1 %. Побічні реакції слід оцінювати в контексті хірургічних втручань.

У пацієнтів, які отримують апротинін вперше, розвиток алергічних або анафілактичних реакцій малоймовірний. 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 впродовж 6 місяців після первинного лікування (частота становить 5 % при повторному введенні впродовж 6 місяців і 0,9 % при повторному введенні після закінчення 6 місяців). Крім того, при ретроспективному аналізі було показано, що частота тяжких анафілактичних реакцій додатково збільшується у пацієнтів, які впродовж 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 вкрай рідкісних випадках, анафілактичний шок з летальнім наслідком.

Симптоми алергічних або анафілактичних реакцій:

з боку серцево-судинної системи: артеріальна гіпотензія, прискорений пульс, порушення серцевого ритму, посиніння губ;

з боку травної системи: нудота;

з боку дихальної системи: бронхіальна астма (бронхоспазм);

з боку шкіри та її придатків: свербіж, кропив’янка, шкірні висипання, блідість шкіри;

психічні розлади: психози, галюцинації, сплутаність свідомості;

інші: задишка, рясне потовиділення.

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

Серцево-судинна система.

У пацієнтів, яким проводилася операція аортокоронарного шунтування, не було виявлено істотних відмінностей за кількістю випадків інфаркту міокарда порівняно з групою 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 кількості 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 дослідженні, в якому у пацієнтів проводилася перша операція аортокоронарного шунтування, ризик оклюзії трансплантата виявився вищим у пацієнтів, які отримували апротинін, порівняно з групою плацебо. Як було показано при повторному аналізі, в одному з цих центрів проводилася неадекватна гепаринізація, а в іншому використовувався несхвалений метод консервування трансплантатів. Крім зауважень, що стосуються гепаринізації (див. розділ «Особливості застосування»), слід вказати на абсолютну неприйнятність практики відбору зразків крові для тестування з основної внутрішньовенної системи, що використовувалася для введення апротиніну. З урахуванням цих чинників, між окремими лікувальними групами не було виявлено відмінностей за частотою виникнення інфаркту міокарда або за показником летальності.

У межах груп за частотою небажані реакції зазначені у порядку зниження тяжкості.

Зведена таблиця побічних реакцій

Побічні реакції, що були зареєстровані у всіх плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях з використанням апротиніну та відсортовані за категоріями частоти відповідно до Настанови III Ради міжнародних медичних наукових організацій (CIOMS) (апротинін, n = 3817, і плацебо, n = 2682; станом на квітень 2005 р.), та зареєстровані в дослідженні NAPaR, представлено в наведеній нижче таблиці.

Частота невідома (неможливо оцінити за наявними даними)

Клас системи органів відповідно до Медичного словника термінів нормативно-правової діяльності (MedDRA)	Часто від ≥ 1/100 до < 1/10	Нечасто від ≥ 1/1 000 до < 1/100	Рідко від ≥ 1/10 000 до < 1/1 000	Дуже рідко < 1/10 000
З боку імунної системи		Алергічні реакції. Анафілактичні/ анафілактоїдні реакції.		Анафілактичний шок (що потенційно загрожує життю).
З боку системи крові та лімфатичної системи				Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ). Коагулопатія.
З боку серця		Ішемія міокарда Оклюзія/тромбоз коронарних артерій. Інфаркт міокарда. Перікардіальний випіт.		
З боку судин		Тромбоз. Емболічний інсульт.	Артеріальний тромбоз (та його форми, характерні для життєво важливих органів, наприклад, нирок, легенів, головного мозку). Тромбоемболія легеневої артерії.	
З боку нирок та сечовивідної системи		Олігурія. Гостре ураження нирок. Некроз ниркових канальців.		
Системні порушення або/та_реакції у місці введення				Реакції, які виникли у місці ін’єкції або інфузії. (Тромбо)флебіт у місці інфузії.
Лабораторні та інструментальні дослідження	Підвищений рівень креатиніну в крові			

Додаткові побічні реакції,які були виявлені у післяреєстраційний період при застосуванні апротиніну: гіперемія шкіри, відчуття жару, тахікардія, слабкість, озноб, гіпертермія, запаморочення, блювання, свербіж, ангіоневротичний набряк.

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. У оригінальній упаковці для захисту від дії світла при температурі не вище 25 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Несумісність.

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

Упаковка. По 1 мл в ампулах №10 (5×2) у блістерах у пачці з картону, по 5 мл в ампулах №5 (5×1) у блістерах у пачці з картону.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «ФЗ «СТАДА», Україна.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 09100, Київська обл., м. Біла Церква, вул. Київська, 37.