

## МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

## ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

**ИНГИТРИЛ****Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Ингитрил**Международное непатентованное наименование:** апротинин**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения**Состав:**

Апротинин 15 ЕД, получаемый из легких крупного рогатого скота

**Описание:** пористая масса, уплотненная в таблетку, от белого до белого с сероватым оттенком цвета**Фармакотерапевтическая группа:** протеолиза ингибитор.**Код АТХ:** B02AB01**Фармакологические свойства*****Фармакодинамика***

Поливалентный ингибитор протеаз, оказывает антипротеолитическое, антифибринолитическое и гемостатическое действие. Инактивирует важнейшие протеазы (трипсин, химотрипсин, кининогеназы, калликреин, в том числе активирующие фибринолиз). Тормозит как суммарную протеолитическую активность, так и активность отдельных протеолитических ферментов. Наличие антипротеазной активности определяет эффективность апротинина при поражениях поджелудочной железы и других состояниях, сопровождающихся высоким содержанием калликреина и других протеаз в плазме и тканях. Снижает фибринолитическую активность крови, тормозит фибринолиз и оказывает гемостатическое действие при коагулопатиях. Блокада калликреин-кининовой системы позволяет использовать его для профилактики и лечения различных форм шока.

***Фармакокинетика***

После внутривенного введения быстро распределяется во внеклеточном пространстве, кратковременно накапливается в печени.

Инактивируется в желудочно-кишечном тракте, часть разрушается в печени. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) - 150 мин, терминальный - 7-10 ч. Выводится почками в течение 5-6 ч

в виде неактивных продуктов распада.

### **Показания к применению**

Панкреатит (острый, обострение хронического), панкреонекроз. Выполнение диагностических исследований и операций на поджелудочной железе (профилактика ферментативного аутолиза поджелудочной железы при операциях на ней и рядом расположенных органах брюшной полости).

Кровотечение на фоне гиперфибринолиза: посттравматическое, послеоперационное (особенно при операциях на предстательной железе, легких), до, после и во время родов (в том числе при эмболии околоплодными водами); полименорея.

Ангионевротический отек.

Шок (токсический, травматический, ожоговый, геморрагический).

Обширные и глубокие травматические повреждения тканей.

В качестве вспомогательной терапии - коагулопатии, характеризующиеся вторичным гиперфибринолизом (в начальной фазе, до наступления эффекта после применения гепарина и замещения факторов свертывания); массивное кровотечение (во время тромболитической терапии).

Проведение экстракорпорального кровообращения.

Профилактика послеоперационных легочных эмболий и кровотечений; жировой эмболии при политравмах, особенно при переломах нижних конечностей и костей черепа. Применение для лечения детей не изучено.

### **Противопоказания**

Гиперчувствительность к апротинину или любому из компонентов препарата, пациенты, у которых имеются антитела (IgG) к апротинину или же установлено применение апротинина в течение предшествующих 12 месяцев в случае невозможности определения антител (IgG) к апротинину, резко выраженные аллергические реакции (в том числе на белок крупного рогатого скота), синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (за исключением фазы коагулопатии); беременность (I и III триместры) и период грудного вскармливания (безопасность и эффективность не установлены). Детский возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлена).

### **С осторожностью**

Глубокая гипотермия, остановка кровообращения, в ходе операции с использованием аппарата для искусственного кровообращения (риск развития почечной недостаточности и

летального исхода), аллергические реакции в анамнезе; предшествующее лечение апротинином.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

Клинические исследования по применению препаратов апротинина у беременных женщин не проводились. Противопоказано применение препарата в I и III триместре беременности (во II триместре беременности применение возможно только в случае крайней необходимости). Применение препаратов апротинина в период лактации не изучено. На время лечения следует прекратить грудное вскармливание.

### **Способ применения и дозы**

До назначения препарата Ингитрил каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к апротинину.

Препарат Ингитрил вводят внутривенно медленно, струйно (максимальная скорость введения составляет 5 мл/мин) или капельно. При введении препарата пациент должен находиться в положении лежа на спине. Ингитрил следует вводить через магистральные вены, которые не должны использоваться для введения других препаратов.

При остром панкреатите предпочтительно капельное введение в дозе 200 ЕД в сутки. Нужную дозу растворяют в 500-1000 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида. При осложненном панкреатите перед назначением указанной дозы препарат вводят внутривенно струйно (медленно) в дозе 100 ЕД в 10-20 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида. В этом случае суточная доза составляет 300 ЕД.

В такой дозе препарат назначается в течение 2-6 дней до появления признаков терапевтического эффекта. Затем суточную дозу можно уменьшить до 100-150 ЕД.

После купирования боли, рвоты, ликвидации перитонеальных явлений, пареза кишечника, прекращения тахикардии, нормализации содержания амилазы в крови и моче препарат вводят внутривенно капельно 60 ЕД в сутки в течение 3-4 дней. Прекращают лечение по мере достижения стойкого улучшения.

Курсовая доза при лечении острого панкреатита варьирует от 600 до 5000 ЕД.

Для профилактики послеоперационных панкреатитов и кровотечений (в том числе у пациентов, оперированных в условиях искусственного кровообращения) апротинин вводят струйно медленно в дозе 100-200 ЕД (в 10-20 мл 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида), затем вводят внутривенно капельно в суточной дозе 200 ЕД в течение первых трех дней послеоперационного периода.

При кровотечениях, сопровождающихся фибринолизом, апротинин назначают

внутривенно капельно в дозе 300 ЕД в сутки до остановки кровотечения или нормализации фибринолитической активности.

При шоковых состояниях начальная доза составляет 200-300 ЕД, затем до 150 ЕД внутривенно струйно через каждые 4 часа. У пациентов с ожоговым шоком и острой ожоговой токсемией препарат вводят в течение 5-7 дней по 140-200 ЕД ежедневно внутривенно капельно со скоростью 40-60 капель в минуту.

При профилактике жировой эмболии начальная доза составляет 200 ЕД, затем ежедневно внутривенно капельно со скоростью 40-60 капель в минуту по 200 ЕД апротинина, как вспомогательное лечение.

Допускается растворение нужной дозы апротинина в 200 мл раствора прокаина 1 мг/мл. При панкреатических и высоких тонкокишечных свищах препарат применяют местно в дозе 100 ЕД. Препарат в этом случае растворяют в объемах 0,9 % изотонического раствора натрия хлорида или других растворителей (раствор прокаина 5 мг/мл, декстрозы 40 мг/мл), достаточных для круглосуточного медленного введения в свищ (3-4 л).

В связи с высоким риском развития аллергических/анафилактических реакций, всем пациентам за 10 мин до введения основной дозы препарата Ингитрил следует ввести пробную дозу, составляющую 1 мл (10 тыс. КИЕ). При отсутствии отрицательных реакций вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых H<sub>1</sub>- и H<sub>2</sub>-рецепторов за 15 мин до введения препарата Ингитрил. В любом случае должны быть обеспечены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической/анафилактической реакции.

### **Побочное действие**

Частоту побочных эффектов классифицировали следующим образом: *очень частые* ( $\geq 1/10$  случаев), *частые* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$  случаев), *нечастые* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$  случаев), *редкие* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$  случаев) и *очень редкие* ( $< 1/10000$  случаев) и с *неизвестной частотой* (невозможно оценить частоту из доступных данных).

**Со стороны сердечно-сосудистой системы:** *нечасто* – ишемия миокарда, тромбоз/окклюзия коронарных артерий, инфаркт миокарда, перикардальный выпот, тромбозы; *редко* – артериальный тромбоз (с возможной манифестацией нарушения функции жизненно важных органов, таких как почки, легкие, головной мозг); *очень редко* – тромбоемболия легочной артерии.

**Со стороны системы кроветворения:** *очень редко* – коагулопатии, в т.ч. ДВС-синдром.

**Со стороны центральной нервной системы:** *частота неизвестна* - психотические реакции, галлюцинации, спутанность сознания.

**Аллергические реакции:** *редко* – аллергические, анафилактические, анафилактоидные реакции; *очень редко* – анафилактический шок. Симптомы аллергических/анафилактических реакций проявляются нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипотензия), пищеварительной системы (тошнота), дыхательной системы (бронхиальная астма / бронхоспазм), кожных покровов (кожный зуд, крапивница, кожная сыпь).

**Со стороны мочевыделительной системы:** *нечасто* – нарушение функции почек, почечная недостаточность.

**Со стороны пищеварительной системы:** *часто* - тошнота, рвота (при быстром введении).

**Местные реакции:** *очень редко* – реакции в области инъекции/инфузии, тромбофлебит в месте введения (при длительном введении).

**Прочие:** бронхоспазм, миалгия.

### **Передозировка**

В настоящее время о случаях передозировки препаратом не сообщалось. При передозировке могут усиливаться все побочные действия. Антидота к препарату не существует.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

Апротинин ингибирует эффект стрептокиназы, урокиназы и алтеплазы

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

Апротинин фармацевтически несовместим с другими лекарственными средствами (за исключением растворов электролитов и декстрозы).

### **Особые указания**

При применении апротинина, особенно при повторном применении препарата, возможно развитие аллергических/анафилактических реакций. Поэтому перед применением препарата необходимо тщательно оценить соотношение польза/риск. За 10 мин до введения основной дозы препарата Ингитрил вводится пробная доза, составляющая 1 мл (10 тыс. КИЕ). За 15 мин до введения терапевтической дозы препарата Ингитрил возможно применение блокаторов гистаминовых H1- и H2-рецепторов. Однако аллергические/анафилактические реакции могут развиваться и при введении терапевтической дозы препарата, даже если во время введения пробной дозы побочных реакций не отмечалось. В случае развития реакций гиперчувствительности при применении

апротинина, следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий, направленных на лечение аллергических/анафилактических реакций.

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

Несмотря на то, что анафилактические реакции чаще всего развиваются при повторном введении апротинина в течение 12 месяцев, имеются сообщения о развитии анафилактического шока и в более поздние сроки (когда повторное введение было выполнено позднее чем через 12 месяцев после первого введения).

При гиперфибринолизе и синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания назначение апротинина возможно только после устранения всех проявлений диссеминированного внутрисосудистого свертывания и на фоне профилактического введения гепарина.

Особо осторожно следует назначать пациентам, которые в предшествующие 2-3 дня принимали миорелаксанты для предотвращения тромбоза мелких периферических сосудов. Препараты для парентерального введения следует подвергать визуальному контролю непосредственно перед применением. Не следует использовать остатки раствора для последующего применения.

#### ***Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами***

Во время приема препарата пациентам рекомендуется воздержаться от управления автомобилем и другими механизмами, а также соблюдать осторожность при занятии видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

#### **Форма выпуска**

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 15 ЕД в ампулы или флаконы, укупоренные резиновыми пробками и завальцованные алюминиевыми колпачками. По 10 ампул или флаконов с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. В каждую пачку с ампулами вкладывают нож ампульный или скарификатор.

При упаковке ампул, имеющих кольцо излома или точку для вскрытия, нож ампульный или скарификатор не вкладывают.

### Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре от 2 до 20 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### Срок годности

2 года.

Не использовать препарат после истечения срока годности.

### Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

### Производитель/организация, принимающая претензии:

ФГУП "НПО "Микроген" Минздрава России

Россия, 115088, г. Москва, ул. 1-ая Дубровская, д. 15, тел. (495) 710-37-87.

Адрес производства:

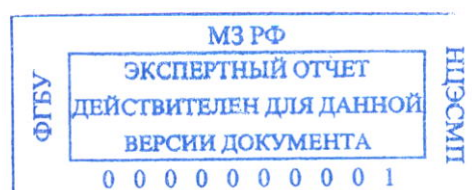
Россия, 644080, Омская область, г. Омск, проспект Мира, д. 7, тел. (3812) 65-06-22.

Россия, 634040, Томская область, г. Томск, ул. Ивановского, д. 8, тел. (3822) 63-37-34.

Генеральный директор  
ООО «АЛВИЛС»



Ионов А.Г.



100388