

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

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.

Фармакотерапевтична група. Інгібітори фібринолізу. Апротинін.

Код АТС B02A B01.

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 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 отримувач лікування апротиніном протягом попередніх 12 місяців, введення апротиніну протипоказане.

Спосіб застосування та дози.

Перед початком введення препарату всім пацієнтам необхідно провести тест 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 викликала алергічної реакції, то можна ввести терапевтичну дозу.

Антагоністи H₁ і H₂ 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 аprotиніну, введеного протягом лікувального циклу, не повинно перевищувати 6 000 000 КЮД, 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-якогоіншого 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: згідно накопиченого до теперішнього часу клінічного досвіду, корекція дози не потрібна.

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

Побічні реакції.

У пацієнтів, які отримують аprotинін вперше, розвиток алергічних або анафілактичних реакцій малоімовірний. 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 аprotинін більше 2 разів. Навіть у випадку, якщо пацієнт добре переніс повторне лікування аprotиніном, наступне введення може викликати тяжку алергічну реакцію або, у вкрай 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: свербіж, кропив'янка, висипання.

Якщо алергічна реакція розвивається під час ін'єкції чи 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 проводилася операція 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 аprotиніну, 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 дослідженні, в якому у пацієнтів проводилася перша операція аортокоронарного шунтування, ризик оклюзії трансплантата виявився вищим у пацієнтів, які отримували аprotинін, 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 аprotиніну. З урахуванням цих чинників, між окремими лікувальними групами не було виявлено відмінностей за частотою виникнення інфаркту міокарда або за показником летальності.

Небажані реакції, які визначаються як «часто зустрічаються», спостерігалися з частотою менше 2 %.

Небажані ефекти, що спостерігалися протягом постмаркетингового застосування (n = 556 повідомлень, станом на грудень 2004 року), відзначені курсивом.

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

Клінічний опис	Часто від > 1 % до < 10 %	Нечасто 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	Артеріальний тромбоз (та його форми, характерні для життєво важливих органів, наприклад нирок, легенів, головного мозку)	Тромбоемболія легеневої артерії
Порушення з боку системи крові та лімфатичної системи				
Порушення згортання крові				Дисеміноване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ) Коагулопатія

Клінічний опис	Часто від > 1 % до < 10 %	Нечасто від > 0,1 % до < 1 %	Поодинокі від > 0,01 % до < 0,1 %	Рідкісні < 0,01 %
Порушення з боку імунної системи				
Гострі реакції гіперчутливості			Алергічні реакції Анафілактичні/анафілактоїдні реакції	Анафілактичний шок (що потенційно загрожує життю)

Порушення з боку нирок та сечовидільної системи				
Порушення функції нирок		Порушення функції нирок Гостра ниркова недостатність Некроз ниркових канальців Олігурія		

Наступні додаткові побічні реакції були виявлені у післяреєстраційному періоді при застосуванні аprotиніну: гіперемія шкіри, відчуття жару, tachікардія, слабкість, озноб, гіпертермія, головокружіння, блювання.

Передозування.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Адекватних і добре контрольованих досліджень у вагітних жінок не проводилося. *Застосування у період вагітності:* результати досліджень на тваринах не вказують на наявність тератогенного або ембріотоксичного ефекту аprotиніну. Аprotинін 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 аprotинін у грудне молоко. Інформація про застосування Гордоксу у період грудного годування відсутня. Однак, оскільки аprotинін не є біодоступним при пероральному прийомі, будь-яка кількість препарату, що потрапила у грудне молоко, не впливатиме на організм дитини.

Діти.

Ефективність та безпека застосування препарату дітям не встановлені.

Особливості застосування.

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

Аprotинін необхідно з обережністю застосовувати пацієнтам з atopічним дерматитом, тому що можуть виникати псевдоалергічні реакції.

Даний препарат містить бензиловий спирт. Відповідно до Європейської настанови, добове дозування бензинового спирту не має перевищувати 90 мг на кілограм маси тіла. Таким чином, протягом лікувального циклу максимальне дозування аprotиніну не може перевищувати 6000000 КЮД *.

При застосуванні аprotиніну необхідна ретельна оцінка співвідношення користі і ризику, особливо у пацієнтів, які раніше вже застосовували аprotинін (у тому числі фібриновий пломбувальний матеріал, що містять аprotинін), оскільки у них може розвинутися 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 аprotиніном необхідно мати в наявності засоби екстреної допомоги для лікування алергічних та анафілактичних реакцій.

Усім пацієнтам, які отримують лікування аprotиніном, 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 H₁ і H₂ можна вводити за 15 хвилин до проведення тесту з аprotиніном.

Тестова доза аprotиніну для всіх пацієнтів має становити 1 мілілітр (10000 КЮД), після чого необхідно спостерігати за пацієнтом протягом 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 аprotиніну може викликати анафілактичну реакцію. У разі якщо розвивається анафілактична реакція, інфузію аprotиніну 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 отримувал лікування аprotиніном (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі, якщо відомо, що пацієнт вже отримувал або міг отримувати повторне лікування аprotиніном, рекомендується дотримуватися таких запобіжних заходів. Як зазначено у розділі «Спосіб застосування та дози», всіх пацієнтів як мінімум за 10 хвилин до введення початкової дози слід вводити тестову дозу аprotиніну в об'ємі 1 мілілітр (10000 КЮД). Крім того, за 15 хвилин до введення тестової дози препарату можна ввести антагоніст H₁ (наприклад клемастин) і антагоніст H₂ (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 викликати алергічну реакцію, навіть якщо пацієнт добре переніс введення первинної 1-мілілітрової тестової дози, не зазнавши при цьому жодних небажаних симптомів. Якщо це сталося, інфузію аprotиніну слід негайно припинити і приступити до проведення стандартних заходів екстреної допомоги для лікування анафілактичної реакції.

У пацієнтів, які отримували аprotинін, 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 аprotинін можна призначати лише з крайньою обережністю. Необхідно проводити відповідне антикоагулянтне лікування гепарином.

Додаткові зауваження щодо застосування препарату в умовах штучного кровообігу

Для підтримки адекватної антикоагулянтної активності на тлі штучного кровообігу при одночасному застосуванні аprotиніну рекомендується використання будь-якого з таких методів:

1. Активованій час згортання (АЧЗ): АЧЗ не може розглядатися як стандартний тест на коагуляцію;

інтерпретація результатів цього тесту залежить від присутності апротиніну. Крім того, на результати тесту впливають відмінності, пов'язані з розведенням, і температура, яка використовується в умовах штучного кровообігу. Показано, що вплив апротиніну виражено в меншій мірі щодо каолінового АЧЗ, порівняно з АЧЗ з використанням діатомової землі (целіту). Незважаючи на різноманітність протоколів, рекомендується проводити 750-секундний тест АВС з використанням діатомової землі або 480-секундний тест АЧЗ з використанням каоліну у присутності апротиніну, незалежно від ступеня гемодилуції і гіпотермії. За консультацією щодо інтерпретації результатів аналізу в присутності апротиніну необхідно звернутися до виробника реактивів для АЧЗ -тесту.

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. Кількість протаміну слід розраховувати, виходячи з фіксованого співвідношення, яке визначається за кількістю введеного гепарину або розраховується за допомогою методу титрування з протаміну.

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

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

Препарат застосовують тільки в умовах стаціонару.

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 плазіміногену), причому ефект інгібування залежить від дози препарату. 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.

Гордокс не застосовувати разом з розчинами, які містять декстрани (підвищується ризик виникнення алергічних реакцій).

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 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 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 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.

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

Під час операції середні рівноважні концентрації препарату у плазмі крові у пацієнтів, які отримували апротинін під час операції на серці, становили від 175 до 281 КЮД/мл при використанні такої схеми: 2000000 КЮД в якості первинної дози внутрішньовенно; 2000000 КЮД в розчин первинного заповнення насоса і 500000 КЮД на годину у вигляді безперервної внутрішньовенної інфузії протягом операції. Середня рівноважна концентрація препарату в плазмі крові під час операції після введення половини цієї дози становила від 110 до 164 КЮД/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 КЮД до 2 000 000 КЮД мають лінійний характер.

Зв'язування з білками плазми 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 каналців, 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 penetрації вкрай низька.

Проникнення апротиніну у грудне молоко не досліджувалося.

Метаболізм, елімінація і 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 ^{131}I від 25 % до 40 % позначеної речовини виділялися 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 спостерігалася клінічно значущих фармакокінетичних змін або очевидних побічних ефектів. У зв'язку з цим спеціальної корекції дози у таких випадках не потрібно.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: безбарвний або злегка забарвлений розчин. Інтенсивність забарвлення не більше $\text{BY}_5 - \text{BY}_4$, $\text{Y}_5 - \text{Y}_4$.

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.

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!

Упаковка.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Відпускається тільки для стаціонарного застосування.

Виробник.

ВАТ «Гедеон Ріхтер»
Gedeon Richter Plc.

Місцезнаходження.

Н-1103, Будапешт, вул. Демрő, 19-21, Угорщина
Н-1103, Budapest, Gyomroi ut. 19-21, Hungary.