МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гордокс®

наименование лекарственного препарата

Регистрационный номер: П N013656/01

Торговое наименование: Гордокс®

Международное непатентованное или группировочное наименование: апротинин

Лекарственная форма: раствор для внутривенного введения

Состав

Одна ампула содержит:

Действующее вещество: апротинин 100 000 КИЕ.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, бензиловый спирт, вода для инъекций.

Описание

Бесцветная или слегка окрашенная жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: ингибитор протеолиза.

Код АТХ: B02AB01

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Апротинин является ингибитором протеолитических ферментов широкого спектра действия, обладающий антифибринолитическими свойствами. Образуя обратимые стехиометрические комплексы – ингибиторы ферментов, апротинин подавляет активность плазменного и тканевого калликреина, трипсина, плазмина, снижая фибринолитическую активность крови.

Апротинин ингибирует контактную фазу активации свертывания, которая инициирует коагуляцию с одновременной активацией фибринолиза. В условиях использования аппарата искусственного кровообращения (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 операциях 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 воспалительных цитокинов и поддерживает гомеостаз гликопротеинов. Апротинин уменьшает потерю гликопротеинов (ГП Ib, ГП IIb, ГП IIIa) тромбоцитами и препятствует экспрессии противовоспалительных адгезивных гликопротеинов (С 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.

Фармакокинетика

Распределение

После внутривенного введения концентрация апротинина в плазме крови быстро снижается из-за распределения в межклеточном пространстве с начальным периодом полувыведения – 0,3–0,7 час. Конечный период полувыведения составляет 5–10 часов. Средние равновесные интраоперационные концентрации препарата в плазме крови составляют 175–281 КИЕ/мл у пациентов, получающих лечение апротинином 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 апротинина в плазме крови 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 апротинина при введении доз от 50 тыс. до 2 млн. КИЕ.

80% апротинина связывается с белками плазмы крови, 20% апротинина находится в свободном виде и обуславливает антифибринолитическую активность. Равновесный объем распределения составляет около 20 л, общий клиренс апротинина 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 в плазме крови. Самая низкая концентрация апротинина определяется в головном мозге, апротинин практически не проникает в ликвор. Очень ограниченное количество апротинина проникает через плацентарный барьер.

Метаболизм и выведение

Апротинин метаболизируется лизосомальными ферментами в почках до неактивных метаболитов – коротких пептидных цепей и аминокислот. Активный апротинин выявляется в моче в небольшом количестве (менее 5% от введенной дозы). В течение 48 час 25–40% апротинина определяется в виде неактивных метаболитов в моче.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

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.

Показания к применению

Для профилактики 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.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к апротинину или любому из вспомогательных веществ.

- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
- У пациентов с положительным тестом на специфические антитела IgG к апротинину (см. раздел «Особые указания»).

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.

С осторожностью

- Предшествующее применение апротинина (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Исследования по применению препарата Гордокс® 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.

Период грудного вскармливания

Применение препарата Гордокс® в период грудного вскармливания не изучено. Препарат является потенциально безопасным при попадании в организм ребенка с грудным молоком, поскольку не обладает биодоступностью при приеме внутрь.

Способ применения и дозы

До назначения препарата Гордокс® каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к апротинину (см. разделы «Противопоказания», «Особые указания»).

Препарат Гордокс® вводят внутривенно, медленно. Максимальная скорость введения составляет 5–10 мл/мин. При введении препарата пациент должен находиться в положении лежа на спине. Препарат Гордокс® 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 мин до введения основной дозы препарата Гордокс® следует ввести пробную дозу, составляющую 1 мл (10 тыс. КИЕ). При отсутствии отрицательных реакций вводят терапевтическую дозу препарата. Возможно применение блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов за 15 мин до введения препарата Гордокс®. В любом случае должны быть обеспечены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической / анафилактической реакции.

Взрослые пациенты

Начальную дозу, составляющую 1–2 млн. КИЕ, вводят внутривенно медленно в течение 15–20 мин после начала анестезии и до проведения стернотомии. Следующие 1–2 млн. КИЕ добавляют к первичному объему АИК «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.

При необходимости, препарат можно развести в 0,9% растворе натрия хлорида или, как минимум, в 500 мл 5% водного раствора глюкозы. Приготовленный раствор должен быть использован в течение 4 часов.

Особые группы пациентов

Пациенты с почечной недостаточностью

Изменение режима дозирования у пациентов с нарушением функции почек не требуется.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Изменение режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.

Дети и подростки до 18 лет

Применение препарата Гордокс® противопоказано у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

Побочное действие

Аллергические / анафилактические реакции

У пациентов, получающих апротинин впервые, развитие аллергических или анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических /

анафилактических реакций может возрастать до 5%, особенно при повторном применении апротинина в течение 6 месяцев. При повторном применении апротинина 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 апротинин применялся более чем два раза. Даже в том случае, если при повторном применении апротинина 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, проявляющиеся нарушениями:

со стороны сосудов: артериальная гипотензия;

со стороны желудочно-кишечного тракта: тошнота;

со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: бронхиальная астма (бронхоспазм);

со стороны кожи и подкожных тканей: ангионевротический отек, кожный зуд, крапивница, кожная сыпь.

В случае развития реакций гиперчувствительности при применении апротинина следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных мероприятий – инфузионную терапию, введение эпинефрина (адреналина), глюкокортикостероидов.

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при применении апротинина представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения:

Нечасто: от ≥1/1000 до <1/100

Редко: от ≥1/10 000 до <1/1000

Очень редко: <1/10 000.

Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции Анафилактические / анафилактоидные реакции
	Очень редко	Анафилактический шок (потенциально жизнеугрожающий)*

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Очень редко	Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром)* Коагулопатии*
Нарушения со стороны сердца и сосудов	Нечасто	Ишемия миокарда Тромбоз / окклюзия коронарных артерий Инфаркт миокарда Перикардиальный выпот Тромбозы
	Редко	Артериальный тромбоз (органо-специфические клинические проявления нарушения функции жизненно важных органов: почки, легкие, головной мозг)
	Очень редко	Тромбоэмболия легочной артерии*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Олигурия Острая почечная недостаточность Тубулярный некроз
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень редко	Реакции в области инъекции/инфузии Тромбофлебит / флебит в месте инфузии

*****Информация о данных нежелательных реакциях получена при пострегистрационном применении препарата.

Передозировка

В настоящее время о случаях передозировки апротинином не сообщалось. Антидота не существует.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Препарат Гордокс® не следует смешивать с другими препаратами.

Препарат Гордокс® совместим с 20% раствором глюкозы, раствором гидроксиэтилированного крахмала, лактатным раствором Рингера.

При одновременном применении препарата Гордокс® со стрептокиназой, урокиназой,

алтеплазой уменьшается активность этих препаратов.

Апротинин не следует применять одновременно с кортикостероидами или питательными растворами, содержащими аминокислоты и жиры, так как эти вещества химически несовместимы с апротинином.

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 Гордокс® вводится пробная доза, составляющая 1 мл (10 тыс. КИЕ). За 15 мин до введения терапевтической дозы препарата Гордокс® возможно применение блокаторов гистаминовых H_1- и H_2-рецепторов. Однако аллергические / анафилактические реакции могут развиться 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 Гордокс® у таких пациентов противопоказано. До назначения препарата Гордокс® 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 Гордокс® 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 проведении операции на грудном отделе аорты с использованием АИК и применением глубокой холодовой кардиоплегии препарат Гордокс® следует применять крайне осторожно на фоне адекватной терапии гепарином.

Определение времени активированного свертывания не является стандартизированным тестом

для определения коагуляционной способности крови, и применение апротинина может влиять на различные методики проведения теста. Тест измерения степени коагуляции (АСТ) подвержен влиянию различных эффектов при разведении и воздействии температуры. АСТ тест с каолином не увеличивается в такой степени при наличии апротинина, как АСТ тест с целитом. Из-за различия в протоколах рекомендуется принимать минимальные значения АСТ теста – 750 сек и АСТ теста с каолином – 480 сек в присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии.

Стандартная доза гепарина, вводимая до канюляции 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.

Метод титрования протамина не подвержен влиянию апротинина. Добавочные дозы гепарина определяются на основании концентрации гепарина, рассчитанные этим методом. Концентрация гепарина во время шунтирования не должна опускаться ниже 2,7 ЕД/мл (0,2 мг/кг) или ниже уровня, определенного до применения апротинина.

У пациентов, получавших препарат Гордокс®, нейтрализацию гепарина протамином следует проводить только после прерывания экстракорпорального кровообращения, на основании фиксированного количества вводимого гепарина или под контролем метода титрования протамина.

Общее количество введенного апротинина в течение лечебного цикла не должно превышать 7 млн. КИЕ.

Апротинин не является заменителем гепарина.

Препараты для парентерального введения следует подвергать визуальному контролю непосредственно перед применением. Не следует использовать остатки раствора для последующего применения.

<u>Вспомогательные вещества</u>

Данный лекарственный препарат содержит 100 мг бензилового спирта в каждой ампуле (10 мл). Большие объемы следует применять с осторожностью и только при необходимости, особенно у пациентов с нарушением функции печени или почек, а также у беременных или кормящих женщин, из-за риска кумуляции и токсичности (метаболический ацидоз). Бензиловый спирт может вызывать аллергические реакции.

Этот лекарственный препарат содержит 33,47 мг натрия в каждой ампуле (10 мл), что эквивалентно 1,67% от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления (2 г)

натрия взрослым человеком. В целом, общее количество препарата Гордокс®, раствора для внутривенного введения, не должно превышать 700 мл, что эквивалентно (70 × 33,47 мг) 2342,9 мг натрия. Это количество натрия эквивалентно 117,14% от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления (2 г) натрия взрослым человеком.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами

Данные о каком-либо влиянии препарата Гордокс® на способность к управлению транспортными средствами и работу с механизмами отсутствуют.

Форма выпуска

Раствор для внутривенного введения, 10 000 КИЕ/мл.

По 10 мл препарата в бесцветной стеклянной ампуле I гидролитического класса с точкой для разлома. По 5 ампул в пластиковом поддоне, 1 поддон с ампулами в картонной пачке с инструкцией по применению или 5 поддонов с ампулами в картонной коробке с инструкцией по применению.

Условия хранения

При температуре не выше 30 °С в оригинальной упаковке для того, чтобы защитить от света.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

5 лет.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

ОАО «Гедеон Рихтер»

1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21, Венгрия

Претензии потребителей направлять по адресу:

Московское Представительство ОАО «Гедеон Рихтер»

119049 г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru

Телефон: (495) 363–39–50

Заместитель Директора Представительства

ОАО «Гедеон Рихтер (Венгрия) г. Москва Волович Н.В.