

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 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, 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. 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 привести до порушення функції нирок - особливо у пацієнтів з уже існуючим порушенням функції нирок. Застосування аміноглікозидів також збільшує ризик розвитку 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, спостерігалася 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 аprotиніном необхідно мати 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.

Проведення моніторингу лабораторних показників антикоагуляції при проведенні аортокоронарного шунтування.

Застосування аprotиніну не знижує кількості необхідного гепарину, тому дуже важливо, щоб адекватна антикоагулянтна активність, зумовлена застосуванням гепарину, підтримувалася під час терапії аprotиніном. У пацієнтів, які отримували лікування аprotиніном, під час проведення операції і протягом декількох годин після операції очікується підвищення часткового тромбoplastинового часу (ЧТЧ) і целіт-активованого часу згортання крові (целіт - АЧЗ).

Тому показник часткового тромбoplastинового часу (ЧТЧ) не слід використати для контролю підтримки адекватної антикоагулянтної активності за допомогою гепарину. У пацієнтів, які підлягають операції аортокоронарного шунтування із застосуванням аprotиніну, для підтримки адекватної антикоагулянтної активності рекомендується використати один з трьох методів: Активований час згортання крові (АЧЗ), введення фіксованих доз гепарину, або титрування доз гепарину (див. нижче).

При використанні активованого часу згортання (АЧЗ) для підтримки адекватної антикоагулянтної активності, мінімальна рекомендована тривалість АЧЗ тесту з целітом-750 с або АЧЗ тесту з каоліном-480 с у присутності аprotиніну, незалежно від ефектів гемодилуції і гіпотермії.

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. **Активований час згортання (АЧЗ):** АЧЗ не може розглядатися як стандартний тест на коагуляцію; інтерпретація результатів цього тесту залежить від присутності аprotиніну. Крім того, на результати тесту впливають відмінності, пов'язані з розведенням, і температура, яка використовується в умовах штучного кровообігу. Показано, що вплив аprotиніну виражений меншою мірою щодо каолінового АЧЗ порівняно з АЧЗ з використанням діатомової землі (целіту). Незважаючи на різноманітність протоколів, рекомендується проводити 750-секундний тест АЧЗ з використанням діатомової землі або 480-секундний тест АЧЗ з використанням каоліну у присутності аprotиніну, незалежно від ступеня гемодилуції і гіпотермії. За консультацією щодо інтерпретації результатів аналізу в присутності аprotиніну 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 протаміну.

Важливо: застосування апротиніну не знижує кількості необхідного гепарину; апротинін не можна застосовувати як гепарин-зберігаючий засіб.

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

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 початком введення препарату всім пацієнтам необхідно провести тест на антитіла IgG, специфічні до аprotиніну (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) аprotиніну (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 аprotиніном. Необхідно мати 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 аprotиніну 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 повинна перевищувати 7 000 000 КІОД, що пов'язано з вмістом бензилового спирту в ін'єкційному розчині (див. розділ «Особливості застосування»).

Аprotинін 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. 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 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 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.

Небажані ефекти, що спостерігалися протягом постмаркетингового застосування, 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
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				

Клінічний опис	Часто від > 1 % до < 10 %	Нечасто від > 0,1 % до < 1 %	Поодинокі від > 0,01 % до < 0,1 %	Рідкісні < 0,01 %
Порушення функції нирок		Гостра ниркова недостатність Некроз ниркових канальців Олігурія		

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. ВАТ «Гедеон Ріхтер».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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