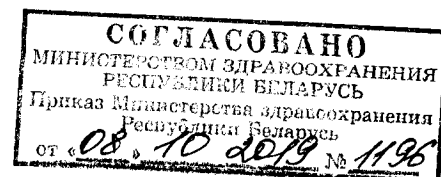


НД РБ

1167 - 2019



ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название препарата: ГОРДОКС® (GORDOX®)

Международное непатентованное название (МНН): апротинин (aprotinin)

Форма выпуска: раствор для инъекций

Состав

Каждая ампула содержит:

Действующее вещество: апротинин концентрированный раствор, 100000 КИЕ.

Вспомогательные вещества: натрия хлорид, спирт бензиловый (100 мг в каждой ампуле), вода для инъекций.

Описание

Бесцветный или слегка окрашенный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: гемостатические препараты, ингибиторы протеиназы.

Код АТХ: B02AB01

Фармакологические свойства

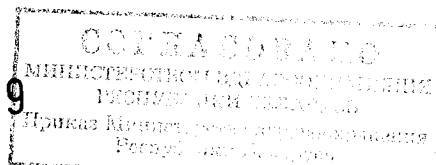
Фармакодинамика

Апротинин является ингибитором протеаз широкого спектра действия, обладает антифибринолитической активностью. Образует обратимый стехиометрический комплекс «фермент-ингибитор», в организме человека апротинин действует как ингибитор трипсина, плазмина, калликреина плазмы и тканей, что приводит к ингибированию фибринолиза. Кроме того, он ингибирует контактную фазу активации свертывания крови, которая запускает механизм свертывания и стимулирует фибринолиз.

Данные, полученные в ходе всех плацебо-контролируемых исследований, проводившихся в разных странах с участием пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование (АКШ), свидетельствуют о том, что частота повышения концентрации креатинина в сыворотке крови $>0,5$ мг/дл составляла 9% (185/2047) в группе, получавшей полную дозу апротинина, и 6,6% (129/1957) – в группе, получавшей плацебо (по сравнению со значениями, полученными до лечения). Различие между группами является статистически значимым, отношение шансов 1,41 (1,12–1,79). В большинстве случаев послеоперационное нарушение функции почек было обратимым и не тяжелым. Частота повышения концентрации креатинина в плазме >2 мг/дл, по сравнению с исходным уровнем была схожей (1,1% vs 0,8%) в группе получивших полную дозу апротинина и в группе плацебо, отношение шансов составило 1,16 (0,73–1,85) (см. раздел «Меры предосторожности»).

Госпитальная летальность по данным всех рандомизированных клинических исследований представлена в таблице ниже.

Госпитальная летальность по данным всех рандомизированных клинических исследований



(Популяция: все пациенты с АКШ, вошедшие в выборку безопасности во всех странах)

Популяция	Полная доза аprotинина		Плацебо		Отношение шансов (95% ДИ)
	n/N	%	n/N	%	
Все пациенты с АКШ	65/2249	2,9	55/2164	2,5	1,09 (0,78, 1,52)
Первичное АКШ	36/1819	2,0	39/1785	2,2	0,92 (0,62, 1,38)
Повторное АКШ	22/276	8,0	13/255	5,1	1,47 (0,75, 2,87)

Фармакокинетика

Всасывание, распределение и связывание с белками плазмы крови

После внутривенного введения аprotинин быстро распределяется по всему внеклеточному пространству, что сопровождается снижением концентрации аprotинина в плазме крови, период полувыведения составляет 0,3–0,7 ч. Позже (т.е. через 5 ч после введения) наступает терминальная фаза элиминации с периодом полувыведения около 5–10 ч.

Вероятно, плацента не полностью не проницаема для аprotинина, однако проникновение через плацентарный барьер происходит крайне медленно.

Метаболизм, выведение

Под действием лизосомальных ферментов в почках молекула аprotинина метаболизируется до более коротких пептидов и аминокислот. У человека экскреция активного аprotинина с мочой составляет менее 5% от введенной дозы. После введения здоровым добровольцам аprotинина с меткой ¹³¹I, 25–40% меченого вещества выделяется в течение 48 часов с мочой в виде метаболитов. Эти метаболиты не обладают фермент-ингибирующей активностью.

Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

Нарушение функции почек

Фармакокинетических исследований с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не проводилось. Исследования с участием пациентов с нарушением функции почек не выявили клинически значимых фармакокинетических изменений или очевидных побочных эффектов. В связи с этим, специальной коррекции дозы в таких случаях не требуется.

Показания к применению

Аprotинин показан для профилактики кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операции изолированного аортокоронарного шунтирования (т.е. аортокоронарное шунтирование без сочетания с другими сердечно-сосудистыми операциями) с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) у взрослых пациентов, находящихся в группе повышенного риска массивной кровопотери.

Перед применением аprotинина необходимо тщательно оценить соотношение «польза/риск» и возможности альтернативного лечения (см. раздел «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства»).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к аprotинину или любому из вспомогательных веществ.
- Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).

- Положительный тест на специфические антитела IgG к апротинину (у пациентов с положительным тестом на специфические антитела IgG к апротинину повышен риск развития анафилактических реакций при применении апротинина).

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.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований с участием беременных женщин не проводилось.

Результаты исследований на животных не выявили тератогенного или эмбриотоксического эффектов апротинина. Применение апротинина в период беременности возможно только в тех случаях, когда предполагаемая польза превышает потенциальный риск. В случае развития серьезных нежелательных реакций (анафилактические реакции, остановка сердца и др.) и их последующего лечения, при оценке соотношения «риск/польза» следует учитывать потенциальную опасность нанесения вреда плоду.

Грудное вскармливание

Неизвестно, проникает ли апротинин в грудное молоко. Однако ввиду того, что апротинин не обладает биодоступностью при приеме внутрь, любое количество препарата, попавшее в грудное молоко, не окажет системного воздействия на организм грудного ребенка.

Фертильность

Адекватных и хорошо контролируемых исследований по изучению влияния апротинина на фертильность мужчин и женщин не проводилось.

Способ применения и дозы

Апротинин следует вводить через центральный венозный катетер. Тот же самый просвет катетера не следует использовать для введения каких-либо других лекарственных препаратов. При использовании катетера с несколькими просветами отдельный катетер для введения апротинина не требуется.

Апротинин следует вводить пациентам только в положении лежа на спине, введение должно проводиться медленно (максимальная скорость – 5–10 мл/мин) посредством внутривенной инъекции или непродолжительной инфузии.

Перед применением апротинина у всех пациентов следует провести тест на антитела IgG, специфичные к апротинину (см. раздел «Противопоказания»).

Перед применением препараты для парентерального введения следует осматривать на предмет наличия каких-либо механических включений и изменения цвета. Любое оставшееся количество раствора не следует хранить для последующего использования.

Взрослые пациенты

Ввиду риска развития аллергических/анафилактических реакций всем пациентам следует вводить пробную дозу, составляющую 1 мл (10000 КИЕ) апротинина как минимум за 10 мин до введения оставшейся дозы. Если пробная доза 1 мл не вызвала нежелательных явлений, можно ввести терапевтическую дозу.

Возможно применение антагонистов гистаминовых H₁- и H₂- рецепторов за 15 мин до введения пробной дозы апротинина. В любом случае, необходимо иметь в наличии препараты для проведения стандартной неотложной терапии анафилактических и аллергических реакций (см. раздел «Меры предосторожности»).

После начала анестезии и до проведения стернотомии рекомендуется ввести нагрузочную дозу

1–2 млн. КИЕ в виде медленной внутривенной инъекции или инфузии в течение 20–30 минут. Следующие 1–2 млн. КИЕ добавляют при включении аппарата искусственного кровообращения «сердце-легкие». Во избежание физической несовместимости апротинина и гепарина, который добавляется к раствору первичного заполнения аппарата, каждый препарат следует добавлять в период рециркуляции – это позволит обеспечить достаточное разведение каждого препарата до смешивания его с другим компонентом.

После начальной болюсной инфузии следует вводить 250000–500000 КИЕ/ч в виде непрерывной инфузии до окончания операции.

В целом, общее количество апротинина, введенного в течение всего курса, не должно превышать 7 млн. КИЕ.

Дети

Безопасность и эффективность применения апротинина у детей в возрасте до 18 лет не установлены.

Пациенты с нарушением функции почек

Согласно имеющемуся клиническому опыту, пациентам со сниженной функцией почек специальной коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Информация о дозах, рекомендованных для пациентов с нарушением функции печени, отсутствует.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Согласно имеющемуся клиническому опыту, каких-либо отличий в ответе на лечение у пожилых пациентов не выявлено.

Несовместимость

Считается, что апротинин несовместим ни с одним из лекарственных препаратов. Его не следует использовать в инфузионных смесях. При необходимости препарат можно развести 0,9% раствором натрия хлорида или, как минимум, с 500 мл 5% водного раствора глюкозы. Приготовленный раствор должен быть использован в течение 4 часов.

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

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Безопасность апротинина оценивалась в ходе более сорока пяти исследований II и III фазы с участием более 3800 пациентов, получавших апротинин. В общей сложности нежелательные реакции развивались у 11% пациентов, получавших апротинин. Наиболее серьезной нежелательной реакцией являлся инфаркт миокарда. Нежелательные реакции должны оцениваться в рамках хирургической ситуации.

Перечень нежелательных реакций

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР), зафиксированные в ходе плацебо контролируемых клинических исследований апротинина были сгруппированы по частоте в соответствии с требованиями Совета международных научно-медицинских организаций III (CIOMS – Council for International Organizations of Medical Sciences) (апротинин n=3817 и плацебо n=2682; информация по состоянию на апрель 2005 года). НЛР представлены в нижеприведенной таблице.

Частота определялась следующим образом:

Часто: $\geq 1/100$ – $< 1/10$

Нечасто: $\geq 1/1000$ – $< 1/100$

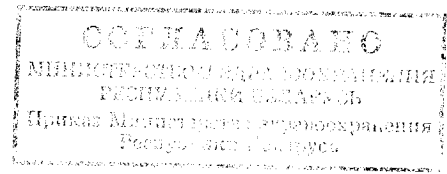
Редко: $\geq 1/10000$ – $< 1/1000$

Очень редко: <1/10000

Частота неизвестна: невозможно установить на основании имеющихся данных.

Класс систем органов согласно MedDRA	Часто	Нечасто	Редко	Очень редко
Нарушения со стороны иммунной системы			Аллергические реакции Анафилактические / анафилактоидные реакции	Анафилактический шок (потенциально жизнеугрожающий)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы				Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания Коагулопатия
Нарушения со стороны сердца		Ишемия миокарда Окклюзия коронарных артерий/ тромбоз Инфаркт миокарда Экссудат в полости перикарда		
Нарушения со стороны сосудов		Тромбоз	Артериальный тромбоз (и его специфические проявления со стороны органов, например, таких жизненно важных, как почки, легкие или головной мозг)	Тромбоэмболия легочной артерии
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Олигурия Острая почечная недостаточность Тубулярный некроз		
Общие расстройства и нарушения в месте введения				Реакции в месте инъекции или инфузии (тромбофлебит)

- НЛР, информация о которых была получена из сообщений о пострегистрационном применении, представлена **жирным шрифтом**.



Описание отдельных нежелательных реакций.

Аллергические / анафилактические реакции редко развиваются у пациентов, не получавших аprotинин ранее. В случае повторного применения аprotинина частота развития аллергических / анафилактических реакций может достигать 5%. При ретроспективном анализе аллергических / анафилактических реакций было установлено, что их частота повышается в случае, если повторное введение проводится в течение 6 месяцев после первого применения (частота составляет 5% при повторном введении в течение 6 месяцев и 0,9% при повторном введении по истечении 6 месяцев). Кроме того, при ретроспективном анализе выявлено, что частота тяжелых анафилактических реакций может еще повышаться у пациентов, которые в течение 6 месяцев получали аprotинин более двух раз. Даже в случае, если пациент хорошо перенес второе введение аprotинина (без каких-либо симптомов), последующее введение может вызвать тяжелую аллергическую реакцию или анафилактический шок, в крайне редких случаях возможен летальный исход.

Симптомы аллергических / анафилактических реакций могут включать следующие:

Со стороны дыхательной системы: бронхиальная астма (бронхоспазм).

Со стороны сердечно-сосудистой системы: артериальная гипотензия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: зуд, сыпь, крапивница.

Со стороны пищеварительной системы: тошнота.

Если аллергические реакции развиваются в период проведения инъекции или инфузии, следует немедленно прекратить введение препарата. Может потребоваться проведение стандартных неотложных мероприятий, например, введение адреналина/эпинефрина, кортикостероидов и заместительная инфузионная терапия.

Сердечно-сосудистая система

Сводный анализ всех плацебо контролируемых клинических исследований показал, что частота развития инфаркта миокарда (ИМ) у пациентов, получавших аprotинин, составила 5,8% по сравнению с 4,8% в группе, получавшей плацебо, разница между группами составила 0,98% (аprotинин n=3817 и плацебо n=2682; информация по состоянию на апрель 2005 года). В некоторых исследованиях наблюдалась тенденция к увеличению частоты развития ИМ при применении аprotинина, тогда как в других исследованиях наблюдалось снижение частоты развития ИМ по сравнению с группой, получавшей плацебо.

Летальность

Информация о риске летальных исходов при применении аprotинина представлена в разделе «Меры предосторожности».

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Сообщения о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата являются важными. Они позволяют постоянно проводить мониторинг соотношения «польза/риск» применения лекарственного препарата.

В случае возникновения каких-либо побочных реакций, как указанных в инструкции по медицинскому применению, так и не указанных, пациентам необходимо обратиться за консультацией к врачу.

Специалистам здравоохранения необходимо сообщать о любой подозреваемой нежелательной реакции в Республиканское Унитарное предприятие «Республиканский центр экспертиз и испытаний в здравоохранении», www.rceth.by.

Передозировка

Специфического антидота нет.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

1167 - 2019

Апротинин дозозависимо ингибирует действие тромболитических средств – например, стрептокиназы, урокиназы и альтеплазы (р-ТАП).

Применение апротинина может привести к нарушению функции почек - особенно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Применение аминогликозидов также увеличивает риск развития нарушения функции почек.

Меры предосторожности

Апротинин не следует применять при проведении аортокоронарного шунтирования (АКШ) в сочетании с другими сердечно-сосудистыми операциями, так как соотношение «польза/риск» применения апротинина при проведении других сердечно-сосудистых операций не установлено.

Мониторинг лабораторных показателей антикоагуляции в ходе применения АИК

Применение апротинина не снижает количества необходимого гепарина, поэтому очень важно, чтобы адекватная антикоагулянтная активность, обусловленная применением гепарина, поддерживалась во время терапии апротинином. У пациентов, получавших лечение апротинином, во время проведения операции и в течение нескольких часов после операции ожидается повышение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) и целит-активированного времени свертывания крови (целит – АВС). Поэтому показатель активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) не следует использовать для контроля поддержания адекватной антикоагулянтной активности с помощью гепарина. У пациентов, подлежащих операции аортокоронарного шунтирования с применением апротинина, для поддержания адекватной антикоагулянтной активности рекомендуется использовать один из трех методов: активированное время свертывания крови (АВС), введение фиксированных доз гепарина или титрование доз гепарина (см. ниже). При использовании активированного времени свертывания (АВС) для поддержания адекватной антикоагулянтной активности, минимальная рекомендованная длительность АВС теста с целитом – 750 сек или АВС теста с каолином – 480 сек в присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии.

Дополнительная информация о применении в условиях искусственного кровообращения

Для поддержания адекватной антикоагулянтной активности у пациентов при проведении операции аортокоронарного шунтирования с применением апротинина рекомендуется использование одного из следующих методов:

- *Активированное время свертывания крови*

АСТ-тест не является стандартным тестом на коагуляцию; присутствие апротинина по-разному отражается на результатах теста в зависимости от вида теста. Кроме того, на результаты теста оказывают влияние различия, связанные с разведением, и температура, которая используется в условиях искусственного кровообращения. Было выявлено, что в присутствии апротинина значения АСТ-тестов с каолином не увеличиваются в той же степени как значения АСТ-тестов с использованием целита. Из-за различия в протоколах рекомендуется минимальная продолжительность АСТ-теста с целитом – 750 сек или АСТ-теста с каолином – 480 сек в присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии. За консультацией в отношении интерпретации результатов анализа в присутствии апротинина необходимо обратиться к производителю реактивов для АСТ-теста.

- *Введение фиксированных доз гепарина*

Стандартная нагрузочная доза гепарина, которая вводится до катетеризации сердца, а также количество гепарина, добавленного в раствор первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения, должны составлять не менее 350 МЕ/кг. Дополнительные дозы гепарина вводятся в режиме фиксированных доз с учетом массы тела пациента и продолжительности

хирургического вмешательства в условиях искусственного кровообращения.

• *Определение уровней гепарина*

Титрование протамина – метод, на который не оказывает влияния присутствие апротинина, и этот метод может быть использован для измерения уровней гепарина. Для определения нагрузочной дозы гепарина, до введения апротинина следует оценить ответ на дозу гепарина с применением метода титрования протамина. Дополнительное количество гепарина следует вводить с учетом уровней гепарина, измеренных с помощью метода титрования протамина. Уровни гепарина в условиях искусственного кровообращения не должны снижаться ниже уровня 2,7 Ед/мл (2 мг/кг) или ниже уровня, определенного при тестировании ответа на дозу гепарина, проводившемся до введения апротинина.

После отключения пациента, получавшего апротинин, от аппарата искусственного кровообращения, гепарин следует нейтрализовать введением протамина. Количество протамина следует рассчитывать, исходя из фиксированного соотношения, которое определяется по количеству введенного гепарина или рассчитывается с помощью метода титрования протамина.

Важно: применение апротинина не снижает количества необходимого гепарина.

Сохранение трансплантата

Кровь из системы для введения апротинина не следует использовать для сохранения трансплантата.

Повторное введение апротинина

При применении апротинина требуется тщательная оценка соотношения «риск/польза» – особенно у пациентов, ранее получавших апротинин (в том числе апротинин-содержащих фибриновых герметиков), так как у них может развиваться аллергическая реакция (см. разделы «Противопоказания» и «Побочное действие»). Хотя в большинстве случаев анафилаксия развивается после введения повторной дозы в течение первых 12 месяцев, имеются отдельные сообщения о случаях, когда анафилактические реакции возникали при повторном применении по истечении 12 месяцев. При проведении терапии апротинином необходимо иметь в наличии препараты для проведения стандартной неотложной терапии аллергических / анафилактических реакций.

Оценка риска возникновения аллергических реакций

Всем пациентам, которым планируется введение апротинина, необходимо сначала ввести пробную дозу для оценки наличия склонности к аллергическим реакциям (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пробную дозу следует вводить пациенту только при наличии средств и оборудования для оказания экстренной помощи при остро развивающихся анафилактических реакциях.

Нарушение функции почек

Результаты недавних обсервационных исследований свидетельствуют о том, что применение апротинина может привести к нарушению функции почек, особенно у пациентов с уже существующим нарушением функции почек. Анализ всех плацебо контролируемых исследований с участием пациентов, которым проводилось аортокоронарное шунтирование, выявил повышение уровня креатинина в сыворотке крови $>0,5$ мг/дл по сравнению с исходным значением у пациентов, получавших апротинин (см. раздел «Фармакологические свойства»). Следовательно, перед применением апротинина у пациентов с нарушением функции почек или пациентам с наличием факторов риска развития нарушения функции почек (например, при одновременном применении с аминогликозидами) следует провести тщательную оценку соотношения «риск/польза».

У пациентов, получавших апротинин, отмечена повышенная частота развития почечной недостаточности и летальных исходов по сравнению с сопоставимой по возрасту и анамнезу контрольной группой, в которой также проводились операции на грудном отделе аорты в

условиях искусственного кровообращения с остановкой кровообращения на фоне глубокой гипотермии. Необходимо проводить соответствующее антикоагулянтное лечение гепарином (см. также выше).

Летальность

Информация о летальных исходах по данным рандомизированных клинических исследований представлена в разделе «Фармакологические свойства».

Связь между применением аprotинина и повышенным количеством летальных исходов была обнаружена в некоторых нерандомизированных, обсервационных исследованиях (например, Mangano 2007, Schneeweiss 2008, Olenchock 2008, Shaw 2008) тогда как в других исследованиях такой связи не наблюдалось (например, Karkouti 2006, Mangano 2006, Coleman 2007, Pagano 2008, Ngaage 2008, Karkouti, 2009). В этих исследованиях, аprotинин, как правило, вводился пациентам с более высоким риском летального исхода до проведения операции, по сравнению с пациентами в других группах лечения.

В большинстве исследований эти исходные различия в степени риска не учитывались должным образом, так же нет информации о влиянии этих факторов риска на результаты. Возможность интерпретации данных обсервационных исследований ограничена, взаимосвязь между повышенным уровнем смертности и применением аprotинина нельзя ни подтвердить, ни опровергнуть. Таким образом, аprotинин следует использовать только по зарегистрированному показанию, в ходе изолированных операций аортокоронарного шунтирования после тщательной оценки соотношения «риск/польза».

В своей статье Fergusson с соавторами в 2008 году проанализировал данные, полученные в ходе рандомизированного контролируемого клинического исследования «Сокращение объема кровопотери с применением антифибринолитиков в рандомизированном исследовании» (BART) и сделал вывод, что количество летальных исходов у пациентов, получавших аprotинин, выше по сравнению с пациентами, получавшими транексамовую кислоту или аминокaproновую кислоту. Однако из-за некоторых различий в методологии (по результатам исследования BART) нельзя сделать каких-либо однозначных выводов о сердечно-сосудистых рисках.

Вспомогательные вещества

Препарат Гордокс 100000 КИЕ/мл раствор для инъекций содержит спирт бензиловый.

Спирт бензиловый может вызывать анафилактикоидные реакции.

Влияние на способность к управлению транспортными средствами и на работу с механизмами

Не применимо.

Упаковка

10 мл раствора в бесцветной стеклянной ампуле с точкой для разлома.

По 5 ампул в пластиковых поддонах, по 5 пластиковых поддонов в картонной коробке с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С, в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

После вскрытия ампулы раствор для инъекций необходимо немедленно использовать.

Раствор для инъекций не следует использовать в случае помутнения содержимого ампулы.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

НД РБ

1167 - 2019

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

5 лет.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

По рецепту.

Информация о производителе

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Компания, представляющая интересы производителя и заявителя

ОАО «Гедеон Рихтер»

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

Телефон горячей линии (звонок бесплатный): 7-800-555-00777

Электронный адрес: drugsafety@g-richter.ru