

## **Состав**

*действующее вещество:* апротинин;

1 мл раствора содержит 10000 КИЕД апротинина;

*вспомогательные вещества:* натрия хлорид, спирт бензиловый, вода для инъекций.

## **Лекарственная форма**

Раствор для инъекций.

*Основные физико-химические свойства:* бесцветный или слегка окрашенный раствор. Интенсивность окраски не более ВУ5 - ВУ4, У5 - У4.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Ингибиторы фибринолиза. Апротинин. Код АТХ В02А В01.

## **Фармакодинамика**

Апротинин представляет собой молекулу ингибитора протеаз широкого спектра действия, обладает антифибринолитической активностью. Образует обратный стехиометрический комплекс фермент-ингибитор, апротинин у человека ингибирует трипсин, плазмин, калликреин в плазме крови и тканях, что приводит к ингибированию фибринолиза.

Кроме того, он ингибирует контактную фазу активации свертывания крови, является фактором запуска процесса коагуляции и стимуляции фибринолиза.

Апротинин применяют во время операций в условиях искусственного кровообращения, поскольку он ослабляет воспалительные реакции, что приводит к снижению потребности в трансфузии аллогенной крови и снижению кровопотери, а также к уменьшению необходимости повторного исследования средостения по поводу кровотечения.

У пациентов, которым проводили операцию аортокоронарного шунтирования, частота повышения уровня креатинина в сыворотке крови на 0,5 мг / дл по сравнению с исходным уровнем была достоверно выше у пациентов, получивших полную дозу апротинина по сравнению с группой плацебо. В большинстве случаев послеоперационное нарушение функции почек мало обратимый характер и не было серьезным; частота повышения уровня сывороточного

креатинина по отношению к исходному уровню на 2 мг / дл и более была одинаковой в группе, получила полную дозу аprotинина, и в группе плацебо.

## **Фармакокинетика**

После введения аprotинин быстро распределяется по всему внеклеточном пространстве, что сопровождается быстрым снижением концентрации аprotинина в плазме крови, период полувыведения составляет от 0,3 до 0,7 часа. Позже, в частности через 5 часов после введения наступает терминальная фаза элиминации, при которой время полувыведения составляет от 5 до 10 часов.

Плацента, вероятно, не вполне непроницаема для аprotинина, однако пенетрация, очевидно, происходит крайне медленно.

*Метаболизм, элиминация и экскреция.*

Молекула аprotинина в почках под действием лизосомальных ферментов расщепляется на более короткие пептиды или аминокислоты. У человека с мочой выводится менее 5% от введенной дозы аprotинина. После введения здоровым добровольцам аprotинина с меткой  $^{131}\text{I}$  от 25% до 40% обозначенной вещества выделяется в течение 48 часов с мочой в виде метаболитов. Эти метаболиты не имели никакой фермент-ингибирующей активностью.

Данных о применении препарата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности еще нет, однако у пациентов с нарушением функции почек не наблюдалось клинически значимых фармакокинетических изменений или очевидных побочных эффектов. В связи с этим специальной коррекции дозы в таких случаях не требуется.

## **Показания**

Апротинин показан для профилактики с целью снижения послеоперационной кровопотери и потребности в гемотрансфузии у взрослых пациентов, имеющих высокий риск больших кровопотерь при проведении изолированного сердечно-легочного шунтирования (т.е. шунтирования коронарных артерий, не комбинируется с другими сердечно-сосудистыми вмешательствами).

Апротинин следует использовать только после тщательного изучения преимуществ и рисков, а также обратить внимание на доступные альтернативные методы лечения.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ. У пациентов, у которых антитела IgG, специфичные к аprotинина, при лечении аprotинин наблюдается повышенный риск анафилаксии. В связи с этим терапия аprotинина таким пациентам противопоказана.

В случае, если проведение тестирования на специфические антитела IgG против аprotинина перед началом лечения невозможно, но предполагается, что пациент получал лечение аprotинина в течение предыдущих 12 месяцев, введение аprotинина противопоказано.

### **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Аprotинин ингибирует действие тромболитических препаратов, в том числе стрептокиназы, урокиназы и альтеплазы (р-ТАП = рекомбинантный тканевый активатор плазминогена), причем эффект ингибирования зависит от дозы препарата. При необходимости можно разводить в 0,9% растворе натрия хлорида или минимум в 500 мл 5% раствора глюкозы. Препарат, растворенный в глюкозе, следует применять в пределах 4 часов.

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

### **Особенности применения**

Аprotинин не следует применять при проведении аорткоронарного шунтирования (АКШ) в сочетании с другими сердечно-сосудистыми операциями, поскольку соотношение «польза / риск» применения аprotинина при проведении других сердечно-сосудистых операций не установлено.

Лечение аprotинина может сопровождаться нарушением функции почек, особенно у пациентов, у которых уже есть поражения почек. У пациентов, которым проводилась операция аорткоронарного шунтирования, было показано, что в группе, получавшей аprotинин, наблюдалось повышение уровня креатинина в сыворотке крови на 0,5 мг / дл по сравнению с нормой (см. Раздел «Фармакологические»). Соответственно, перед назначением аprotинина пациентам с нарушением функции почек или тем, которые имеют риск поражения почек (при одновременном лечении аминогликозидами) необходима тщательная оценка соотношения пользы и риска.

У пациентов, получавших аprotинин, отмечено повышение частоты развития почечной недостаточности и летальности по сравнению с сравнительной по возрасту контрольной группой, которая характеризовалась аналогичным медицинским анамнезом и в которой также проводились операции на грудном отделе аорты в условиях искусственного кровообращения с остановкой кровообращения на фоне глубокой гипотермии. В таких случаях аprotинин можно назначать только с крайней осторожностью. Необходимо проводить соответствующее АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ лечения гепарином.

Данный препарат содержит бензиловый спирт. Бензиловый спирт может вызвать анафилактические реакции.

При применении аprotинина необходима тщательная оценка соотношения пользы и риска, особенно у пациентов, ранее уже применяли аprotинин (в том числе фибриновый пломбирочный материал, содержащий аprotинин), поскольку у них может развиться аллергическая реакция (см. Раздел «Побочные реакции»). Хотя в большинстве случаев анафилаксия развивается после введения разрешенной дозы в течение 12 месяцев, есть отдельные сообщения о случаях, когда анафилактическая реакция возникла при повторной экспозиции через 12 месяцев. При проведении терапии аprotинина необходимо иметь в наличии средства экстренной помощи для лечения аллергических и анафилактических реакций.

Всем пациентам, которые получают лечение аprotинина, необходимо сначала ввести тестовую дозу, для того чтобы оценить наличие склонности к аллергическим реакциям (см. Раздел «Способ применения и дозы»). Тестовую дозу следует вводить пациенту в операционной.

Проведение мониторинга лабораторных показателей антикоагуляции при проведении аортокоронарного шунтирования.

Применение аprotинина не снижает количества необходимого гепарина, поэтому очень важно, чтобы адекватная антикоагулянтная активность, обусловленная применением гепарина, поддерживалась во время терапии аprotинина. У пациентов, получавших лечение аprotинина, во время проведения операции и в течение нескольких часов после операции ожидается повышение частичного тромбопластинового времени (ЧТЧ) и целю-активированного времени свертывания крови (целю - АВС).

Поэтому показатель частичного тромбопластинового времени (ЧТЧ) не следует использовать для контроля поддержания адекватной антикоагулянтной активности с помощью гепарина. У пациентов, подлежащих операции аортокоронарного шунтирования с применением аprotинина, для поддержания

адекватной антикоагулянтной активности рекомендуется использовать один из трех методов: Активированное время свертывания крови (АВС), введение фиксированных доз гепарина, или титрования доз гепарина (см. Ниже).

При использовании активированного времени свертывания (АВС) для поддержания адекватной антикоагулянтной активности, минимальная рекомендуемая продолжительность АЧЗ теста с целю-750 с или АЧЗ теста с каолином-480 с в присутствии апротинина, независимо от эффектов гемодилюции и гипотермии.

Дополнительные замечания по применению препарата в условиях искусственного кровообращения

Для поддержания адекватной антикоагулянтной активности на фоне искусственного кровообращения при одновременном применении апротинина рекомендуется использование любого из следующих методов:

Активированное время свертывания (АВС): АВС не может рассматриваться как стандартный тест на коагуляцию; интерпретация результатов этого теста зависит от присутствия апротинина. Кроме того, на результаты теста влияют различия, связанные с разведением, и температура, используемая в условиях искусственного кровообращения. Показано, что влияние апротинина выраженный в меньшей степени по каолинового АВС сравнению с АВС с использованием диатомовой земли (целита). Несмотря на разнообразие протоколов, рекомендуется проводить 750-секундный тест АВС с использованием диатомовой земли или 480-секундный тест АВС с использованием каолина в присутствии апротинина, независимо от степени гемодилюции и гипотермии. За консультацией по интерпретации результатов анализа в присутствии апротинина необходимо обратиться к производителю реактивов для АВС-теста.

Введение постоянных дозировок гепарина: стандартная нагрузочная доза гепарина, которая вводится в катетеризации сердца, а также количество гепарина, которая добавляется к раствору первичного заполнения аппарата искусственного кровообращения, что может составлять не менее 350 МЕ / кг. Дополнительная доза гепарина определяется с учетом массы тела пациента и продолжительности вмешательства в условиях искусственного кровообращения. Титрования гепарина / протамина: на результаты применения этого метода не влияет присутствие апротинина, поэтому он является приемлемым для измерения уровня гепарина. Взаимосвязь между дозой гепарина и ответом на нее следует оценивать с помощью титрования протамина перед введением апротинина (для определения нагрузочной дозы гепарина).

Дополнительное количество гепарина можно вводить с учетом концентрации гепарина, которая измерена с помощью титрования с протамином. Концентрация

гепарина в условиях искусственного кровообращения не имеет снижаться ниже уровня 2,7 Ед / мл (2 мг / кг) или ниже дозы, определенной при тестировании зависимости ответа от дозы гепарина, который проводился до введения апротинина.

После окончания искусственного кровообращения, если пациент получал инъекции апротинина, 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; апротинин нельзя применять как гепарин-сберегающее средство.

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

### **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Препарат применять только в условиях стационара.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Адекватных и хорошо контролируемых исследований у беременных женщин не проводили. Применение в период беременности: результаты исследований на животных не указывают на наличие тератогенного или эмбриотоксического эффекта апротинина. Апротинин противопоказан в I триместре беременности и его не следует применять во II и III триместрах беременности, за исключением тех случаев, когда потенциальная польза превышает ожидаемый риск. В случае развития серьезных нежелательных реакций (таких как анафилактические реакции, остановка сердца и т.п.) и во время их лечения при оценке риска и пользы следует принимать во внимание потенциальную опасность нанесения вреда плоду (см. Раздел «Особенности применения»).

Неизвестно, выводится ли апротинин в грудное молоко. Информация о применении Гордокс в период грудного кормления отсутствует. Однако, поскольку апротинин не является биодоступным при пероральном приеме, любое количество препарата, попавшего в грудное молоко, не будет влиять на организм ребенка.

Адекватных и хорошо контролируемых исследований, касающихся фертильности у мужчин или женщин, не проводили.

## **Способ применения и дозы**

Перед началом введения препарата всем пациентам необходимо провести тест на антитела IgG, специфичные к апротинина (см. Раздел «Противопоказания»).

За исключением случаев, когда характер назначений отличается, для взрослых пациентов рекомендуются следующие дозировки препарата:

### Тест-доза

Вследствие риска развития аллергической (анафилактической) реакции всем пациентам следует ввести внутривенно 10000 КИЕД (калликреин-ингибирующих единиц) апротинина (1 мл) как минимум за 10 минут до введения начальной дозы. Если начальная доза 1 мл не повлекла аллергической реакции, то можно ввести терапевтическую дозу.

Антагонисты H1 и H2 можно вводить за 15 минут до проведения теста с Апротинин. Необходимо иметь в наличии оборудование для проведения стандартного срочного лечения анафилактических и аллергических реакций.

Во время операций на открытом сердце (с аппаратом искусственного кровообращения) для снижения кровопотери и потребности в гемотрансфузии

### Дозировка

После введения в наркоз (но до проведения стернотомии) рекомендуется ввести нагрузочную дозу от 1000000 до 2000000 КИЕД путем медленной инъекции или инфузии в течение 20-30 минут. Следующие 1000 000-2 000 000 КИЕД следует вводить после включения аппарата искусственного кровообращения. Во избежание физической несовместимости апротинина и гепарина, который добавляется к раствору первичного заполнения насоса, каждый препарат следует добавлять к раствору первичного заполнения насоса в процессе рециркуляции, для того чтобы обеспечить достаточное разведение обоих препаратов до того, как они смешиваются друг с другом. После начальной болюсной инфузии в высокой дозе следует вводить от 250 000 до 500 000 КИЕД в час путем непрерывной инфузии до окончания операции.

В целом общее количество апротинина, введенного в течение лечебного цикла, не должна превышать 7000000 КИЕД, что связано с содержанием бензилового спирта в инъекционном растворе (см. Раздел «Особенности применения»).

Апротинин для внутривенного введения следует вводить через центральный венозный катетер, не следует использовать для ввода любого другого лекарственного препарата.

Препарат можно вводить только пациентам, которые находятся в положении лежа; введение следует проводить медленно (максимальная скорость - от 5 до 10 мл в минуту) путем внутривенной инъекции или краткосрочной инфузии.

Пациентам с нарушением функции почек в соответствии с накопленным к настоящему времени клинического опыта, коррекция дозы не требуется.

Применение пациентам пожилого возраста в соответствии с имеющимся в настоящее время клинического опыта, пациентам пожилого возраста не нуждается изменять режим дозирования.

## **Дети**

Эффективность и безопасность применения препарата у детей не установлены.

## **Передозировка**

Симптомы передозировки или интоксикации не описаны. Специфического антидота не существует. Рекомендуется проведение симптоматического лечения.

## **Побочные реакции**

### *Резюме профиля безопасности*

Безопасность аprotинина была оценена в ходе более 45 исследований II-III фазы с участием более 3800 пациентов, получавших аprotинин. В целом в 11% пациентов, получавших аprotинин, развивались побочные реакции. Наибольшей серьезной побочной реакцией был инфаркт миокарда. Побочные реакции следует оценивать в контексте хирургических вмешательств.

### *Аллергические / анафилактические реакции*

У пациентов, получающих аprotинин впервые, развитие аллергических или анафилактических реакций маловероятно. В случае повторного введения частота развития аллергических (анафилактических) реакций может достигать 5%. При ретроспективном анализе аллергических (анафилактических) реакций было показано, что их частота повышается в случае, если повторное введение имеет место в течение 6 месяцев после первичного лечения (частота составляет 5% при повторной экспозиции в течение 6 месяцев и 0,9% при повторной экспозиции после окончания 6 месяцев). Кроме того, при ретроспективном анализе было показано, что частота тяжелых анафилактических реакций дополнительно увеличивается у пациентов, в течение 6 месяцев получали



апротинин более 2 раз. Даже в случае, если пациент хорошо перенес повторное лечение апротинина, последующее введение может вызвать тяжелую аллергическую реакцию или, в крайне редких случаях, анафилактический шок с летальным исходом.

*Симптомы аллергических или анафилактических реакций:*

*со стороны сердечно-сосудистой системы:* артериальная гипотензия

*со стороны пищеварительной системы:* тошнота

*со стороны дыхательной системы:* бронхиальная астма (бронхоспазм);

*со стороны кожи и ее придатков:* зуд, крапивница, сыпь.

Если аллергическая реакция развивается во время инъекции или инфузии, то введение препарата следует немедленно прекратить. Следует использовать стандартные меры экстренной помощи, в том числе - введение адреналина, кортикостероидов, инфузионную терапию.

*Сердечно-сосудистая система.*

У пациентов, которым проводили операцию аортокоронарного шунтирования, не удалось продемонстрировать существенных различий по количеству случаев инфаркта миокарда по сравнению со случаями лечения плацебо. В некоторых исследованиях наблюдалась тенденция к увеличению частоты инфаркта миокарда при введении апротинина, в то время как в других исследованиях, наоборот, отмечено снижение числа случаев инфаркта миокарда.

Поскольку задачей вышеупомянутых исследований не было выявление различий в частоте развития инфаркта миокарда, повышение вероятности развития клинически значимых побочных эффектов не может быть статистически достоверно исключено.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся в течение постмаркетингового применения, отмечены курсивом.

*В рамках отдельных частотных категорий нежелательные реакции указанные в порядке снижения тяжести.*

Клиническое описание	Частота от > 1 % до < 10 %	Нечасто от > 0,1 % до < 1 %	Единичные от > 0,01 % до < 0,1 %	Редко < 0,01 %
<b>Системные нарушения и реакции в месте введения</b>				
Реакции в месте введения				<p>Реакции, возникшие в месте инъекции или инфузии.</p> <p>(Тромбо) флебит в месте инфузии.</p>
<b>Со стороны сердца</b>				
Со стороны миокарда		<p>инфаркт миокарда</p> <p>ишемия миокарда</p> <p>Окклюзия / тромбоз коронарных артерий</p>		
перикардальный выпот		перикардальный выпот		
<b>Сосудистые нарушения</b>				

Эмболии и тромбозы		Тромбоз	Артериальный тромбоз (и его формы, характерные для жизненно важных органов, например почек, легких, головного мозга)	<i>Тромбоэмболия легочной артерии</i>
Со стороны системы крови и лимфатической системы				
Нарушение свертываемости крови				Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС)  коагулопатия
Со стороны иммунной системы				
Острые реакции гиперчувствительности			аллергические реакции  Анафилактические / анафилактоидные реакции	Анафилактический шок (потенциально угрожающий жизни)
Со стороны почек и мочевыделительной системы				
Нарушение функции почек		Острая почечная недостаточность  Некроз почечных канальцев  олигурия		

**Срок годности**

5 лет.

**Условия хранения**

Хранить при температуре не выше 30 0С в оригинальной упаковке для защиты от воздействия света.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка**

По 10 мл в ампуле из бесцветного стекла; по 5 ампул в пластиковой форме, 5 пластиковых форм в картонной коробке с инструкцией по применению.

**Категория отпуска**

По рецепту.

Отпускается только для стационарного применения.

**Производитель**

ОАО «Гедеон Рихтер».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Н-1103, Будапешт, ул. Демреи, 19-21, Венгрия.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).