

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Гордокс®

наименование лекарственного препарата

раствор для внутривенного введения, 10 000 КИЕ/мл

лекарственная форма, дозировка

ОАО «Геден Рихтер», Венгрия

наименование производителя, страна

Изменение № 2

Дата внесения Изменения « ____ » 020821 20 ____ г.

Старая редакция	Новая редакция
Способ применения и дозы До назначения препарата Гордокс® каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к аprotинину (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 H₁- и H₂-	Способ применения и дозы До назначения препарата Гордокс® каждому пациенту рекомендуется выполнить тест на наличие антител (IgG) к аprotинину (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 H₁- и H₂-

Старая редакция	Новая редакция
рецепторов за 15 мин до введения препарата Гордокс®. В любом случае должны быть обеспечены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической / анафилактической реакции.	рецепторов за 15 мин до введения препарата Гордокс®. В любом случае должны быть обеспечены стандартные неотложные мероприятия, направленные на лечение аллергической / анафилактической реакции.
<i>Взрослые пациенты</i>	<i>Взрослые пациенты</i>
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.	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.	После окончания болюсного введения устанавливают постоянную инфузию со скоростью введения 250–500 тыс. КИЕ/ч до окончания операции.
Общее количество введенного аprotинина в течение всей операции не должно превышать 7 млн. КИЕ.	Общее количество введенного аprotинина в течение всей операции не должно превышать 7 млн. КИЕ.
<u>Особые группы пациентов</u>	
<i>Пациенты с почечной недостаточностью</i>	
Изменение режима дозирования у пациентов с нарушением функции почек не требуется.	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.
<i>Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)</i>	<u>Особые группы пациентов</u>
Изменение режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.	<i>Пациенты с почечной недостаточностью</i>
<i>Дети и подростки до 18 лет</i>	Изменение режима дозирования у пациентов с нарушением функции почек не требуется.
Применение препарата Гордокс® противопоказано у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).	<i>Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)</i>
	Изменение режима дозирования у пациентов пожилого возраста не требуется.
	<i>Дети и подростки до 18 лет</i>
	Применение препарата Гордокс® противопоказано

Старая редакция	Новая редакция
	у детей и подростков в возрасте до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены).
Побочное действие <i>Аллергические / анафилактические реакции</i> У пациентов, получающих аprotинин впервые, развитие аллергических или анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических / анафилактических реакций может возрастать до 5%, особенно при повторном применении аprotинина в течение 6 месяцев. При повторном применении аprotинина 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 аprotинин применялся более чем два раза. Даже в том случае, если при повторном применении аprotинина не наблюдалось симптомов аллергических реакций, последующее применение препарата может привести к развитию тяжелых аллергических реакций или анафилактического шока, в редких случаях с летальным исходом. <i>Симптомы аллергических / анафилактических реакций, проявляющиеся нарушениями:</i> <u>со стороны сосудов:</u> артериальная гипотензия; <u>со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> тошнота; <u>со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</u> бронхиальная астма (бронхоспазм); <u>со стороны кожи и подкожных тканей:</u> кожный зуд, крапивница, кожная сыпь. В случае развития реакций гиперчувствительности при применении аprotинина следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить проведение стандартных неотложных	Побочное действие <i>Аллергические / анафилактические реакции</i> У пациентов, получающих аprotинин впервые, развитие аллергических или анафилактических реакций маловероятно. При повторном введении частота развития аллергических / анафилактических реакций может возрастать до 5%, особенно при повторном применении аprotинина в течение 6 месяцев. При повторном применении аprotинина 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 аprotинин применялся более чем два раза. Даже в том случае, если при повторном применении аprotинина не наблюдалось симптомов аллергических реакций, последующее применение препарата может привести к развитию тяжелых аллергических реакций или анафилактического шока, в редких случаях с летальным исходом. <i>Симптомы аллергических / анафилактических реакций, проявляющиеся нарушениями:</i> <u>со стороны сосудов:</u> артериальная гипотензия; <u>со стороны желудочно-кишечного тракта:</u> тошнота; <u>со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:</u> бронхиальная астма (бронхоспазм); <u>со стороны кожи и подкожных тканей:</u> ангионевротический отек, кожный зуд, крапивница, кожная сыпь. В случае развития реакций гиперчувствительности при применении аprotинина следует немедленно прекратить введение препарата и обеспечить

Старая редакция			Новая редакция		
мероприятий – инфузионную терапию, введение эпинефрина (адреналина), глюкокортикостероидов. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при применении аprotинина представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: Нечасто: от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ Редко: от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$ Очень редко: $< 1/10\ 000$.			проведение стандартных неотложных мероприятий – инфузионную терапию, введение эпинефрина (адреналина), глюкокортикостероидов. Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при применении аprotинина представлены по системно-органным классам в соответствии с классификацией MedDRA и с частотой возникновения: Нечасто: от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$ Редко: от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$ Очень редко: $< 1/10000$.		
Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции Анафилактические / анафилактоидные реакции	Нарушения со стороны иммунной системы	Редко	Аллергические реакции Анафилактические / анафилактоидные реакции
	Очень редко	Анафилактический шок (потенциально жизнеугрожающий)*		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 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 Перикардальный выпот Тромбозы	Нарушения со стороны сердца и сосудов	Нечасто	Ишемия миокарда Тромбоз / окклюзия коронарных артерий Инфаркт миокарда Перикардальный выпот Тромбозы

Старая редакция			Новая редакция		
	Редко	Артериальный тромбоз (органоспецифические клинические проявления нарушения функции жизненно важных органов: почки, легкие, головной мозг)		Редко	Артериальный тромбоз (органоспецифические клинические проявления нарушения функции жизненно важных органов: почки, легкие, головной мозг)
	Очень редко	Тромбоэмболия легочной артерии*		Очень редко	Тромбоэмболия легочной артерии*
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Олигурия Острая почечная недостаточность Тубулярный некроз	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	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.			*Информация о данных нежелательных реакциях получена при пострегистрационном применении препарата.		
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.			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.		

Старая редакция	Новая редакция
	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 H₁- и H₂-рецепторов. Однако аллергические / анафилактические реакции могут развиваться 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	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 H₁- и H₂-рецепторов. Однако аллергические / анафилактические реакции могут развиваться 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

Старая редакция	Новая редакция
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 кардиopleгии 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 кануляции сердца и количество гепарина, добавляемое к первичному объему в АИК, должна составлять не менее 350 МЕ/кг. Дополнительная доза гепарина определяется массой тела пациента	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 кардиopleгии 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 кануляции сердца и количество гепарина, добавляемое к первичному объему в АИК, должна составлять не менее 350 МЕ/кг. Дополнительная доза гепарина определяется массой тела пациента

Старая редакция	Новая редакция
и продолжительностью периода экстракорпорального кровообращения. Метод титрования протамина не подвержен влиянию аprotинина. 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 аprotинина. 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 аprotинина в течение лечебного цикла не должно превышать 7 млн. КИЕ. Аprotинин не является заменителем гепарина. Препараты для парентерального введения следует подвергать визуальному контролю непосредственно перед применением. Не следует использовать остатки раствора для последующего применения.	и продолжительностью периода экстракорпорального кровообращения. Метод титрования протамина не подвержен влиянию аprotинина. 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 аprotинина. 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 аprotинина в течение лечебного цикла не должно превышать 7 млн. КИЕ. Аprotинин 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 препарат содержит бензиловый спирт. Суточная дозировка бензилового спирта не должна превышать 90 мг на килограмм веса тела. Бензиловый спирт может вызывать анафилактикоидные реакции.	<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

Старая редакция	Новая редакция
	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 $(70 \times 33,47 \text{ мг})$ 2342,9 мг натрия. Это количество натрия эквивалентно 117,14% от рекомендуемого ВОЗ максимального суточного потребления (2 г) натрия взрослым человеком.

Заместитель Директора Представительства

ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва



Волович Н.В.