


RGD: 66270/EN/1
15.12.2006

**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА
НА ПРОДУКТА**

Gordox 500 000 KIU/ 50 ml solution for infusion

Гордокс инфузионен разтвор 500 000 KIU/ 50 ml

МИНИСТЕРСТВО НА ЗДРАВЕОПАЗВАНЕТО	
Приложение към разрешение за употреба № 11-15493/29.12.06	
707/21.11.06	

1. ТЪРГОВСКО ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНОТО СРЕДСТВО

GORDOX solution for infusion
ГОРДОКС инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

500.000 KIU aprotinin концентриран разтвор във всеки флакон от 50 ml

За помощните вещества, виж б.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор – бистър, безцветен, стерилен, воден разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

I. Терапия на първична хиперфибринолитична хеморагия.
II. За намаляване на кръвозагубата и необходимостта от трансфузия при операции на открито сърце.

4.2. Дозировка и начин на приложение

Общи съображения:

Начин на приложение: интравенозно

При необходимост може да бъде разреден с инфузионен разтвор на 0.9% натриев хлорид или в най-малко 500 ml от 5% глюкозна инфузия. Последната трябва да бъде използвана в рамките на 4 часа.

Дозировка:

Тест доза

Най-малко 10 минути преди началната доза трябва да бъде въведена интравенозно тест доза от 1 ml (напр. 10 000 KIU разтвор на аprotинин) за изпробване на свръхчувствителност към препарата (виж също 4.4 Специални предупреждения).

I. Терапия на първично хиперфибринолитично кървене

Възрастни

- Начална доза: 500 000 KIU аprotинин (т.е. 50 ml) се въвеждат като бавна интравенозна инфузия (максимална скорост на инфузията 5 ml/мин.) в легнало положение на пациента.

- По-нататъшна дозировка: 200 000 KIU аprotинин на всеки 4 часа като бавна инфузия.

Деца

- Дневна доза: 20 000 KIU аprotинин на кг телесно тегло дневно.

II. За намаляване на кръвозагубата и необходимостта от трансфузия при операции на открито сърце (екстракорпорално кръвообращение)



Възрастни

- *Натоварваща доза:* 2 000 000 КIU аprotинин се прилагат като бавна интравенозна инфузия (с максимална скорост на вливане 5 ml/минута) след увода в анестезия и по възможност преди стернотомията.

- *Поддържаща доза:* непрекъсната интравенозна инфузия от 500 000 КIU аprotинин на час до края на операцията.

- *Ритр prime доза (доза за първоначалния разтвор на помпата):* допълнителна доза от 2 000 000 КIU аprotинин трябва да се добави към *priming* обема на екстракорпоралния кръг. В продължение на 2-часова операция се прилагат на пациентите 5 000 000 КIU аprotинин.

Напреднала възраст: Не е необходима корекция в дозировката.

Деца: Няма достатъчно налични данни.

4.3. Противопоказания

Дисеминирана вътресъдова коагулация (DIC). Свръхчувствителност към аprotинин. Първите 3 месеца на бременността.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

Строго трябва да се вземат предвид нежеланите ефекти и оценката на съотношението полза и риск, когато се използва при следните пациенти:

I. При пациенти с кардиопулмонарен байпас, в дълбока хипотермия или с циркулаторен арест, тъй като при тези пациенти има повишен риск от бъбречна недостатъчност и смъртност.

Необходимо е допълнително приложение на Хепарин, за да се осигури задоволителна кръвна коагулация (виж 4.4. Специални предупреждения).

II. При пациенти с предшестваща терапия с аprotинин, тъй като повторното приложение на аprotинин увеличава риска от алергични реакции. Активната съставка на препарата е с белтъчен произход и има полипептидна структура, поради което може да играе ролята на антиген и да причини анафилактичен шок. Пациенти, приемали аprotинин предварително между 15 дни и 6 месеца преди лечението, са изложени на повишен риск.

При тези пациенти

- трябва да се приложи 1 ml от тест дозата (виж 4.2. Дозировка) най-малко 10 минути преди въвеждането на терапевтичната доза,

- препоръчва се интравенозно приложение на H₁ антагонисти (антихистаминови средства) и H₂ антагонисти (напр. циметидин) непосредствено преди въвеждането на терапевтичната доза.

III. Пациенти, страдащи от алергична диатеза, могат да бъдат третирани с аprotинин само под стриктно наблюдение, тъй като е възможно да се появят псевдоалергични реакции.

При тези пациенти също



- трябва да се приложи 1 ml от тест дозата най-малко 10 минути преди въвеждането на терапевтичната доза (виж 4.2. Дозировка)

- препоръчва се интравенозно приложение на H₁ антагонисти (антихистаминови средства) и H₂ антагонисти (напр. циметидин) непосредствено преди въвеждането на терапевтичната доза.

Терапевтичната доза може да предизвика реакции на свръхчувствителност (анафилактични), дори ако не е наблюдавана алергична реакция спрямо тест дозата. При поява на такива реакции приложението на апротинин незабавно трябва да се спре и да се предприемат подходящи терапевтични мерки.

За изпробване на чувствителността, най-малко 10 мин. преди началната доза трябва да бъде въведена интравенозно тест доза от 1 ml (10 000 КIU апротинин). При пациенти, реагиращи на тест дозата с каквито и да било алергични прояви, препаратът не може да се прилага, тъй като терапевтичната доза може да предизвика анафилактични реакции.

Употреба при екстракорпорална циркулация:

Добавянето на апротинин към хепаринизирана кръв удължава активираното време на съсирване (ACT) измерено чрез метода на Хемокрон или чрез метода на сравняване на активираните хетеро-повърхности. Поради това, удълженото време на кръвосъсирване (ACT) не трябва да се приема като достоверен индикатор за необходимостта от допълнително приложение на хепарин по време на продължителен период на кардиопулмонарен байпас.

Препоръчително е времето на кръвосъсирване да се задържа в стойности над 750 сек. По време на екстракорпорална циркулация при пациенти приемащи обичайно високи дози апротинин и подложени на сърдечни операции. Освен това, хепариновите нива могат да бъдат измерени чрез хепариново титриране – протамин титрационен тест, който не се повлиява от апротинин. Като друга възможност, достатъчно количество от циркулиращ хепарин може да се осигури, ако допълнително се приема хепарин в определен дозов режим основаващ се на телесното тегло и продължителността на кардиопулмонарния байпас.

Дозата на протамин, използван за неутрализиране на хепарин, се определя от общото количество приложен хепарин, а не от времето на кръвосъсирване измерено чрез метода на Хемокрон.

Няма достатъчно налични данни относно *приложението на апротинин в областта на педиатрията и в частност сърдечната хирургия.*

4.5. Лекарствени и други взаимодействия

В зависимост от дозата апротинин инхибира ефектите на антитромботичните средства като стрептокиназа, rt-PA (recombinant Type Plasminogen Activator) и урокиназа.

Лекарството не трябва да се прилага заедно с инфузионни разтвори, съдържащи декстран (възможно е да се засилят реакциите на свръхчувствителност).

4.6. Бременност и кърмене



Данните по време на *бременност и кърмене при човек* са ограничени и непълни за оценка на безопасността, поради това лекарството е противопоказано през първите 3 месеца на бременността. През второто и третото тримесечие на бременността, както и по време на кърмене, е необходима преценка на ползата спрямо възможния риск.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма налични данни дали Гордокс повлиява способността за шофиране и работа с машини.

4.8. Нежелани лекарствени реакции

В курса на приложение е възможна появата на анафилактични или анафилактоидни реакции.

Анафилактични реакции с честота по-малко от 0.5% могат да се появят също така при повторно приложение. Дори ако пациентът понася втората доза, по-нататъшната терапия с апротинин може да доведе до тежка анафилаксия. Рискът от последната обаче е по-висок при пациенти, на които са прилагани повторни дози апротинин.

В някои случаи анафилактоидни реакции са наблюдавани дори при първата доза.

Симптомите на анафилактични/анафилактоидни реакции включват обриви, пруритус, диспнея, гадене и тахикардия, както и анафилактичен шок, съпроводен с циркулаторна недостатъчност, която в някои случаи може да доведе до смърт. В случай на поява на реакции на свръхчувствителност по време на инжектиране или инфузионно вливане приложението трябва да се прекрати незабавно. При необходимост трябва да се предприемат обичайните спешни мерки, включително прилагане на адреналин, кортикостероиди и заместителна терапия с течности.

При пациенти със сърдечни операции прилагането на високи дози апротинин води до временно увеличение на стойностите на серумния креатинин в по-малко от 1% от случаите, което обаче рядко е последвано от симптоми с клинична значимост.

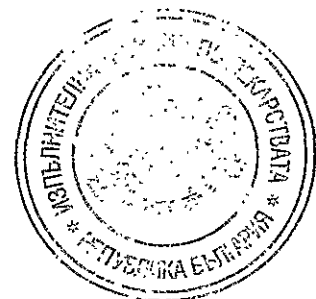
В сравнение с пациентите от контролната група, при пациенти с повторна операция на коронарен байпас във връзка с инфаркт на миокарда, е установено, че при оперираните появата е по-честа. Няма разлика обаче при смъртността.

Както при всяка повторна венепункция, е възможна появата на локални възпалителни реакции (напр. тромбофлебит) след инфузионно въвеждане на апротинин.

4.9. Предозиране

Няма специфичен антидот и се препоръчва симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ ДАННИ



5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: B02A B01

INN: aprotinin

Активната съставка на Гордокс е апротинин, който представлява ензим инхибиращ протеин, изолиран от тъканите на говежди бял дроб.

Той инхибира човешкия трипсин, плазмин, а така също и плазмения и тъканния каликреин посредством формиране на обратими ензим инхибиращи комплекси. Неговата активност се изразява в каликреин инактивиращи единици (КИУ). 1 КИУ е еквивалентна на 140 ng апротинин, т.е. 100,000 КИУ са еквивалентни на 14 mg апротинин, а 500,000 КИУ са еквивалентни на 70 mg апротинин.

5.2. Фармакокинетични свойства

Постоянната 24-часова интравенозна инфузия на апротинин в доза от 250,000 КИУ за час осигурява плазмена концентрация в условия на "steady-state" от порядъка на 40-50 КИУ/ml. Това се равнява на приблизително 1 $\mu\text{mol/l}$, което е в същата степен както концентрацията на α_2 -антиплазмин в нормална плазма.

Елиминационният полуживот на апротинин в серума е приблизително 2 часа.

Апротинин се свързва с епителните клетки на проксималните бъбречни тубули и в по-малка степен, вследствие афинитета на алкалната апротининова молекула, с киселите гликопротеини, а също така и с хрущялната тъкан. Апротинин се метаболизира до късоверижни пептиди или аминокиселини вследствие лизозомната активност в бъбреците. Дори след приложение на доза от 1 000 000 КИУ апротинин не се екскретира в непроменен вид в урината.

При опити с животни, на които бъбречните съдове са лигирани, понижаването на концентрацията на апротинин в кръвта е значително удължено.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Няма налични данни

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Sodium chloride, sodium hydroxide, hydrochloride acid, distilled water for injections.

6.2. Несъвместимости

Апротинин трябва винаги да се разглежда като несъвместим с други лекарства. Той не трябва да се прилага в смесени инфузии. Ако е необходимо, може да бъде разреден с 0,9% разтвор на натриев хлорид или в



най-малко 500 ml от 5% глюкозна инфузия. Последната трябва да бъде използвана в рамките на 4 часа.

Поради химическата несъвместимост, лекарственото средство не може да се прилага заедно с кортикостероиди и хранителни разтвори съдържащи аминокиселини или емулсии на мазнини.

6.3. Срок на годност
3 години

6.4. Специални препоръки за съхранение
Този продукт не изисква специални условия на съхранение.
Ако съдържанието на флакона е мътно, лекарството не трябва да се прилага.
След отваряне, флаконът трябва да се използва веднага.

6.5. Данни за опаковката
Инфузионен флакон 50 ml от безцветно стъкло, хидролитичен клас I, със запушалка от гума и комбинирана капачка Flip-off. 10 флакона в кутия.

6.6. Препоръки при употреба/манипулиране
Няма специални изисквания.

7. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gedeon Richter Ltd.
1103 Budapest X., Gyömrői út 19-21, Hungary

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА
20010158

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Разрешение за употреба: 19.01.2001

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНО) АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА
15 декември 2006

