

ZĀĻU APRAKSTS

Gordox 10 000 KSV/ml

šķīdums infūzijām

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

GORDOX 10 000 KSV/ml šķīdums infūzijām
Aprotininum

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viena 50 ml pudele satur koncentrēta aprotinīna šķīduma veidā (aprotinini solutio concentrata 500 000 KIU) .

1ml šķīduma infūzijām satur 10 000KIU aprotinīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums infūzijām

Bezkrāsains vai gandrīz bezkrāsains, dzidrs, sterils ūdens šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Gordox ir indicēts profilaktiskai lietošanai, lai mazinātu asins zudumu un asins transfūzijas pacientiem, kuriem koronārās artērijas šuntēšanas operācijas laikā izmanto kardiopulmonālu šuntu un kad pastāv paaugstināts asins zuduma vai transfūzijas risks.

4.2. Devas un lietošanas veids

Visiem pacientiem pirms aprotinīna nozīmēšanas jāveic aprotinīnspecifiskais IgG antivielu tests.

Visos gadījumos, kad pacientam ievada Gordox, jānodrošina viegli pieejama anafilaktisko un alergisko reakciju standarta terapijas iespēja. 15 minūtes pirms Gordox pārbaudes devas ievades var ordinēt H₁ un H₂ receptoru antagonistus.

Sakarā alergisku/anafilaktisku reakciju risku visiem pacientiem vismaz 10 minūtes pirms atlikušās devas ievades vienmēr jāievada 1 ml (10 000 KSV) liela testa deva (skatīt apakšpunktu 4.8). Tas ir īpaši nozīmīgi attiecībā uz pacientiem, par kuriem ir dokumentāri pierādīts, ka tie aprotinīna iedarbībai ir bijuši pakļauti jau agrāk, kā arī pacientiem, par kuriem šādas ziņas nav drošas.

Pēc tam, kad bez stargadījumiem ievadīta sākotnējā 1 ml deva, ir atļauts ievadīt terapeitisko devu.

Gordox ir atļauts ievadīt tikai tad, ja pacients atrodas guļus stāvoklī. Tas jāievada lēnas intravenozas injekcijas (maksimālais ātrums 5 - 10 ml/min) vai īsas infūzijas veidā.

Visas intravenozi ievadāmās Gordox devas caur infūzijas sistēmu jāievada centrālajās vēnās. Caur to pašu sistēmu nav atļauts ievadīt nekādas citas zāles.

Pieaugušie

Ieteicamā terapijas shēma paredz ievadīt piesātinošo devu, balstdevu un sūkņa sagatavošanas devu. Šīs devas ievada šādi:

Piesātinošā deva

Pēc ievadnarkozes, pirms sternotomijas pacientam lēnas intravenozas injekcijas vai 20 - 30 minūtes ilgas infūzijas veidā ievada 200 ml (2 miljonus KSV) lielu piesātinošo devu.

Balstdeva

Pēc piesātinošās devas ievades terapija jāturpina, līdz operācijas beigām nepārtrauktas infūzijas veidā ievadot pa 50 ml (500 000 KSV) stundā. Izņēmums ir pacienti ar septisku endokardītu, kuriem infūziju var turpināt agrīnajā pēcoperācijas periodā.

Sūkņa sagatavošanas deva

Ekstrakorporālās asinsrites sistēmas sagatavošanas šķidruma tilpumam papildus jāpievieno 200 ml (2 miljoni KSV) preparāta. Ja pacientam ir septisks endokardīts, sūkņa sagatavošanas šķidrumam ir jāpievieno 300 ml (3 miljoni KSV) preparāta. Lai nepieļautu fizikālas Gordox un heparīna nesaderības izpausmes, tos pievienojot sūkņa sagatavošanas šķidrumam, katrs preparāts jāpievieno šķidruma recirkulācijas laikā, tādējādi pirms otra komponenta pievienošanas nodrošinot pietiekamu tā izšķīšanu.

Parasti terapijas kursa laikā ievadītais kopējais aprotinīna daudzums nedrīkst pārsniegt 7 miljonus KSV.

Gados vecāki pacienti

Gados vecākiem pacientiem preparāta devas korekcija nav nepieciešama.

Lietošana bērniem: zīdaiņiem, maziem bērniem, bērniem un pusaudžiem preparāta efektivitāte un lietošanas drošība nav noteikta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aprotinīnu.

Pacientiem ar pozitīvu aprotinīnspecifisko IgG antivielu testu ir palielināts anafilaktisko reakciju risks aprotinīna terapijas laikā. Tādēļ šiem pacientiem aprotinīna ievadīšana ir kontrindicēta. Gadījumā, ja pirms terapijas nav iespējams veikt aprotinīnspecifisko IgG antivielu testu, aprotinīna ievadīšana ir kontrindicēta pacientiem, kuriem, iespējams, pēdējo 12 mēnešu laikā ir ticis pielietots aprotinīns.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Sakarā ar alerģisku reakciju iespēju (skatīt apakšpunktu 4.8) visos gadījumos, kad Gordox ievada pacientiem, kuri aprotinīnu ir saņēmuši jau agrāk, rūpīgi jāvērtē iespējamā ieguvuma un riska attiecība.

Tā kā pastāv pseidoalerģisku reakciju iespēja, pacientiem ar atopisku dermatītu, kā arī atopiskiem pacientiem aprotinīnu ir atļauts lietot tikai stingras uzraudzības apstākļos.

Pirms galvenās Gordox devas ievades, kā aprakstīts apakšpunktā 4.2, visiem pacientiem jāievada 1 ml (10 000 KSV) liela testa deva un pēc tās ievades pacients vismaz 10 minūtes jānovēro.

Pat tad, ja sākotnējā testa deva (1 ml) ir ievadīta bez starpgadījumiem, terapeitiskā deva var izraisīt anafilaktisku reakciju. Ja injekcijas laikā rodas alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas, preparāta ievade nekavējoties jāpārtrauc un jāordinē piemērota terapija, piemēram, jāievada adrenalīns, antihistamīna grupas vielas vai intravenozai ievadei paredzēti kortikosteroīdu grupas preparāti. Var būt nepieciešams arī intravenozi ievadīt šķidrumu, lietot bronhus paplašinošus preparātus un uzturēt elpošanu.

Visā grūtniecības laikā lietot Gordox nav atļauts. To ir atļauts lietot tikai absolūtu indikāciju gadījumā un tikai pēc tam, kad rūpīgi izvērtēta iespējamā ieguvuma un riska attiecība (skatīt apakšpunktu 4.6 "Grūtniecība un zīdīšana").

Gordox pievienošana heparinizētām asinīm pagarina aktivētās recēšanas laiku (ARL), tādēļ ilgstošas sirds/plaušu šuntēšanas laikā vērtējot nepieciešamību lietot heparīna papilddevas, ARL nav uzskatāms par drošu parametru. Turklāt ARL pieaugums Gordox klātbūtnē obligāti nenorāda uz pārāk lielu heparīna daudzumu, kā dēļ būtu nepieciešams ievadīt papildu protamīnu. Tādēļ Gordox lietošanas laikā parastās heparīna/protamīna lietošanas shēmas korekcijas nav nepieciešamas.

Salīdzinot ar vēsturiskajiem pacienta vecumam atbilstošajiem kontroles datiem, pacientiem, kuriem aortas krūšu kurvja daļas operācijās dziļas hipotermiskas cirkulācijas blokādes apstākļos ir veikta sirds/plaušu šuntēšana un ir ievadīts aprotinīns, ir aprakstīts nieru mazspējas un mirstības biežuma pieaugums. Tādēļ šādos apstākļos Gordox jālieto, ievērojot ārkārtīgu piesardzību.

Nesen veiktu novērojumu rezultāti norāda, ka aprotinīns var izraisīt nieru darbības traucējumus, īpaši pacientiem ar jau esošiem nieru darbības traucējumiem. Apvienoto ar placebo kontrolēto pētījumu rezultātu analīzes liecina, ka pacientiem, kuriem veikta koronāro artēriju šuntēšana (KAS) un kuri ir saņēmuši aprotinīnu, kreatinīna koncentrācija serumā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, pieaug vairāk nekā par 0,5 mg/dl (skatīt apakšpunktu 5.1). Tādēļ pirms aprotinīna ievades pacientiem ar jau esošiem nieru darbības traucējumiem, kā arī to riska faktoriem (piemēram, vienlaicīgas aminoglikozīdu grupas vielu lietošanas gadījumā), ieteicams rūpīgi vērtēt ieguvuma un riska attiecību.

Izmantojot heparīnu, jānodrošina pietiekama antikoagulācijas pakāpe (skatīt arī turpmāko papildu piezīmi).

Papildu piezīme attiecībā uz ekstrakorporālu asinsriti

Pacientiem, kuriem sirds/plaušu šuntēšanas laikā ievada Gordox, pietiekamas antikoagulācijas pakāpes uzturēšanai ieteicams izmantot vienu no turpmāk piedāvātajām metodēm:

1. Aktivētais recēšanas laiks (ARL). ARL nav standartizēts koagulācijas tests, un aprotinīna klātbūtnē atšķirīgi ietekmē dažādos veidos veiktas analīzes rezultātus. Analīzes rezultātus ietekmē arī dažādas pakāpes asins atšķaidījumi un temperatūras režīms sirds/plaušu šuntēšanas laikā. Novērots, ka ARL analīzes, kurai izmanto kaolīnu, rezultātus aprotinīns nepaaugstina tāpat, kā to novēro ARL analīzēs, kas pamatojas uz diatomīta (celīta) izmantošanu. Lai gan protokoli atšķiras, neatkarīgi no asins atšķaidījuma un hipotermijas

pakāpes aprotināna klātbūtnē ieteicams nodrošināt vismaz 750 vai 480 sekundes ilgu ARL (tā noteikšanai izmantojot attiecīgi uz celītu vai kaolīnu pamatotu analīzes metodi). Attiecībā uz analīzes rezultātu interpretāciju Gordox klātbūtnē jākonsultējas ar ARL noteikšanai izmantojamo reaģentu ražotāju.

2. Fiksētas heparīna devas. Kopējam heparīna devas lielumam, t. i., standarta piesātinošai devai, ko ievada pirms kanulu ievades sirdī, kopā ar heparīna daudzumu, ko pievieno sirds/plaušu šuntēšanas sistēmas sagatavošanas šķīduma tilpumam, ir jābūt vismaz 350 SV/kg. Heparīna papilddevas jāievada fiksētu devu režīmā, devas lielumu nosakot atbilstoši pacienta ķermeņa masai un sirds/plaušu šuntēšanas ilgumam.

3. Heparīna koncentrācijas noteikšana. Heparīna koncentrācijas noteikšanai var izmantot titrēšanu ar protamīnu, jo ar šo metodi iegūtos rezultātus aprotināna klātbūtne neietekmē. Lai noteiktu heparīna sākumdevas lielumu, pirms aprotināna ievades, titrējot ar protamīnu, jānosaka pacienta reakcija uz heparīna devu. Ievadāmo heparīna papilddevu lielums jānosaka, pamatojoties uz heparīna koncentrāciju, kas noteikta, titrējot ar protamīnu. Šuntēšanas laikā heparīna koncentrācija nedrīkst kristies zem 2,7 V/ml (2,0 mg/kg) vai zem koncentrācijas, kas noteikta, pirms aprotināna ievades analizējot pacienta reakciju uz heparīna devu.

Pacienti, kuri ir saņēmuši Gordox, pēc sirds/plaušu šuntēšanas beigām heparīna neitralizācijai ar protamīnu jābūt pamatotai vai nu ar fiksēto ievadītā heparīna un protamīna daudzumu attiecību, vai arī tā jākontrolē, titrējot ar protamīnu.

Uzmanību! Gordox nekavē heparīna izvadi no organisma.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Gordox ir raksturīga no tā devas lieluma atkarīga inhibējoša iedarbība uz trombolītiskajiem preparātiem, piemēram, streptokināzi, urokināzi vai alteplāzi (r-tPA).

To nav atļauts ievadīt vienlaicīgi ar dekstrānu saturošiem infūzijas šķīdumiem (var pastiprināties paaugstinātas jutības reakcijas).

4.6. Grūtniecība un zīdīšana

Pieredze par preparāta lietošanu cilvēka grūtniecības vai zīdīšanas perioda laikā ir ierobežota un nav pietiekama, lai vērtētu tā lietošanas drošību, tādēļ grūtniecības pirmā trimestra laikā Gordox ir kontrindicēts. Grūtniecības otrā un trešā trimestra laikā, kā arī zīdīšanas periodā ieguvums ir jāsalīdzina ar iespējamo risku.

Smagu, preparāta lietošanas izraisītu nevēlamu blakusparādību (piemēram, anafilaktisku reakciju, sirdsdarbības apstāšanās u.c.) un tām sekojošu terapeitisko pasākumu gadījumos, vērtējot riska/ieguvuma attiecību, jāievēro iespējamais kaitējums auglim.

Dati, kas attiecas uz Gordox lietošanu zīdīšanas periodā, nav pieejami. Tomēr sakarā ar to, ka perorāli ieņemtam aprotinānam biopieejamība nav raksturīga, ļoti maz ticams, ka jebkādi mātes pienā atrodošies aktīvās vielas daudzumi varētu kaut kādā veidā ietekmēt bērnu.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Dati par Gordox ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav pieejami.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Pacienti, kuri agrāk nav bijuši pakļauti aprotinīna iedarbībai, alerģiskas/anafilaktiskas reakcijas novēro reti. Atkārtotas iedarbības gadījumā alerģisko/anafilaktisko reakciju biežums var sasniegt 5% līmeni. Retrospektīvs pārskats pierāda, ka pēc vielas atkārtotas iedarbības alerģisko/anafilaktisko reakciju biežums pieaug gadījumos, kad pacients ar to saskaras 6 mēnešu laikā pēc pirmās preparāta ievades (5% gadījumu, ja atkārtota iedarbība ir 6 mēnešu laikā, un 0,9% gadījumu, ja atkārtota iedarbība ir pēc laika posma, kas ilgāks par 6 mēnešiem). Retrospektīvs pārskats ir pierādījis, ka smagu anafilaktisku reakciju pret aprotinīnu biežums var vēl vairāk pieaugt gadījumos, kad pacients atkārtotai vielas iedarbībai 6 mēnešu laikā ir bijis pakļauts vairāk nekā 2 reizes. Pat tad, ja otrajā aprotinīna lietošanas reizē pacients to ir panesis bez simptomiem, preparātu ievadot nākamo reizi, ir iespējamās smagas alerģiskas reakcijas vai anafilaktisks šoks, kura iznākums ļoti retos gadījumos var būt letāls.

Alerģisko/anafilaktisko reakciju simptomi var izpausties kā:

Elpošanas sistēma: astma (bronhu spazmas)

Sirds–asinsvadu sistēma: hipotensija

Āda un tās derivāti: nieze, izsitumi, nātrene

Gremošanas sistēma: slikta dūša

Ja alerģiskās reakcijas rodas injekcijas vai infūzijas laikā, ievade nekavējoties jāpārtrauc. Var būt nepieciešami pirmās palīdzības pasākumi, t. i., adrenalīna/epinefrīna ievade, cirkulējošā tilpuma aizstāšana un terapija ar kortikosteroīdiem.

Pacienti, kuriem veic sirds operācijas, lielu aprotinīna devu ievade mazāk nekā 1% gadījumu ir izraisījusi pārejošu kreatinīna koncentrācijas palielināšanos serumā, tomēr klīniski nozīmīgi, parādībai sekojoši simptomi ir novēroti reti.

Retākos gadījumos ir novērota oligūrija, akūta nieru mazspēja un nieru kanāliņu nekroze (skatīt apakšpunktu 4.4).

Preparāta lietošanas izraisītās nevēlamās blakusparādības (NBP), kuras pamato visu ar placebo kontrolēto klīnisko aprotinīna pētījumu rezultāti (aprotinīnu saņēma 3817 pacienti, placebo – 2682 pacienti, stāvoklis 2005. gada aprīlī) un kuru biežums ir kategorizēts atbilstoši CIOMS III klasifikācijai, ir nosauktas turpmāk.

Pēcreģistrācijas periodā aprakstītās NBP (584 ziņojumi, stāvoklis 2005. gada aprīlī) tabulā ir norādītas **treknā slīprakstā**.

Konstatēts, ka, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, pacientiem, kuriem ir veiktas atkārtotas koronārās šuntēšanas operācijas, biežāk novēro ar operāciju saistītus sirds infarkta gadījumus, tomēr nāves gadījumu biežums neatšķiras.

Tāpat kā visos atkārtotas vēnu punkcijas gadījumos, pēc aprotinīna infūzijas ir iespējamās lokālas iekaisīgas reakcijas (piemēram, tromboflebīts).

Klīniskais raksturojums	Bieži	Retāk	Reti	Ļoti reti
	no > 1% līdz < 10%	no > 0,1% līdz < 1%	no > 0,01% līdz < 0,1%	<0,01%

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā				
Reakcijas infūzijas vietā				Reakcijas injekcijas un infūzijas vietā (Trombo) flebīts infūzijas vietā
Sirds funkcijas traucējumi				
Miokarda patoloģijas		Miokarda išēmija Koronāro asinsvadu nosprostojums / tromboze Miokarda infarkts		
Izsvīdums perikardā		Izsvīdums perikardā		
Asinsvadu sistēmas traucējumi				
Embolija un tromboze		Tromboze	Artēriju tromboze (un tās attiecīgajai orgānu sistēmai raksturīgās izpausmes, kas ir iespējamas dzīvībai svarīgos orgānos, piemēram, nierēs, plaušās vai smadzenēs)	Plaušu embolija
Asins un limfatiskās sistēmas traucējumi				
Koagulācijas traucējumi				Diseminēta intravaskulāra koagulācija Koagulopātija
Imūnās sistēmas traucējumi				
Akūtas paaugstinātas jutības reakcijas			Alerģiskas reakcijas Anafilaktiskas / anafilaksijai	Anafilaktisks šoks (potenciāli apdraud dzīvību)

			līdzīgas reakcijas	
Nieru un urīnceļu traucējumi				
Nieru darbības traucējumi		Nieru darbības traucējumi		
		Akūta nieru mazspēja		
		Oligūrija		
		Nieru kanāliņu nekroze		

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas simptomi nav zināmi. Nav zināms arī specifisks antidots.

5. FARMAKOĻĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

ATĶ kods: B02A B01

Farmakoterapeitiskā grupa- antifibrinolītiskie līdzekļi

SNN: aprotinīns

Aprotinīns ir plaša spektra proteāžu inhibitoru ar antifibrinolītiskām īpašībām. Veidojot reversīvus stoikometriskus enzīmu-inhibitora kompleksus, aprotinīns inhibē cilvēka tripsīna, kā arī plazmas un audu kalikreīna aktivitāti, tādējādi kavējot fibrinolīzi.

Bayer izveidotajā ar placebo kontrolēto klīnisko pētījumu rezultātu apkopojumā iekļautie dati, kas attiecas uz pacientiem, kuriem ir veikta koronāro artēriju šuntēšanas operācija (KAS), pierāda, ka pacientiem, kuri ir saņēmuši pilnu aprotinīna devu, gadījumus, kad kreatinīna koncentrācija serumā, salīdzinot ar stāvokli pirms terapijas, pieaug vairāk nekā par 0,5 mg/dl, statistiski novēro biežāk (9,0% jeb 185/2047) nekā placebo grupā (6,6% jeb 129/1957). Krusteniskā attiecība ir 1,41 (1,12 - 1,79). Vairumā gadījumu postoperatīvie nieru darbības traucējumi bija viegli un pārejoši. Gan pacientu grupā, kas saņēma pilnu aprotinīna devu, gan placebo grupā gadījumu, kad kreatinīna koncentrācija serumā, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, pieauga par vairāk nekā 2 mg/dl, biežums bija līdzīgs (1,1% pret 0,8%). Krusteniskā attiecība ir 1,16 (0,73 - 1,85) (skatīt apakšpunktu 4.4).

Aprotinīns modulē ar sirds/plaušu šuntēšanu (SPŠ) saistīto ķirurģisko operāciju sistēmisko iekaisīgo atbildes reakciju (SIR). SIR rezultātā notiek savstarpēji saistīta hemostatiskās, fibrinolītiskās, šūnu un humorālo iekaisuma sistēmu aktivācija. Aprotinīna izraisītas daudzu mediatoru (piemēram, kalikreīna, plazmīna vai tripsīna) inhibīcijas rezultātā vājinās iekaisīgo atbildes reakciju intensitāte, kā arī fibrinolīze un trombīna sintēze. Aprotinīns inhibē proiekaisīgo citokīnu atbrīvošanos un uztur glikoproteīnu homeostāzi. Trombocītos aprotinīns samazina glikoproteīnu (piemēram, GpIb, GpIIb/IIIa) zudumu, bet granulocītos – novērš proiekaisīgo adhezīvo glikoproteīnu (piemēram, CD11b) iedarbības izpausmes.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pēc intravenozas aprotinīna injekcijas tas strauji izkliedējas visā ekstracelulārajā telpā, kā rezultātā samazinās sākotnējā aprotinīna koncentrācija plazmā, kur tā pusperioda ilgums ir no 0,3 līdz 0,7 stundām. Vēlāk (t. i., 5 stundas pēc devas) iestājas vielas terminālā eliminācijas fāze, kuras pusperioda ilgums ir aptuveni 5 - 10 stundas.

Pacientiem, kuriem sirds operāciju laikā aprotinīnu ievada pēc shēmas, kas paredz 2 miljonus KSV lielu intravenozi ievadītu piesātinošo devu, 2 miljonus KSV sūkņa sagatavošanas šķīduma tilpumā un 500 000 KSV stundā nepārtrauktas intravenozas infūzijas veidā visā operācijas laikā, stabilas koncentrācijas apstākļos operācijas laikā vidējā vielas koncentrācija plazmā ir 175 - 281 KSV/ml. Ja ievada pusi šajās shēmā paredzētās devas, stabilas koncentrācijas apstākļos operācijas laikā vidējā vielas koncentrācija plazmā ir 110 - 164 KSV/ml.

Pētījumu, kuru laikā tika salīdzināti aprotinīna farmakokinētiskie parametri veseliem brīvprātīgajiem, sirds slimniekiem sirds/plaušu šuntēšanas laikā un sievietēm histeektomijas laikā, rezultāti liek uzskatīt, ka no 50 000 KSV līdz 2 miljoniem KSV lielu aprotinīna devu robežās tā farmakokinētika ir lineāra.

Aprotinīna saistība ar plazmas proteīniem ir noteikta *ex vivo*, izmantojot žurku plazmu un ultracentrifugēšanas metodi. Aptuveni 20% antifibrinolītiskās aktivitātes tika konstatēts ar proteīniem nesaistītajā slānī, bet 80% - saistībā ar plazmas proteīniem.

Stabilas koncentrācijas apstākļos vielas izkļedes tilpums ir aptuveni 20 l, bet kopējais klīrenss no cilvēka organisma – aptuveni 40 ml/min.

Aprotinīns uzkrājas nierēs un mazākā daudzumā arī skrimšļaudos. Nieru audu bagātināšanos ar aprotinīnu izraisa tā saistīšanās ar proksimālo kanāliņu epitēlija šūnām un šo šūnu fagolizosomu bagātināšanās ar aprotinīnu. Vielas uzkrāšanos skrimšļaudos izraisa sārmainā aprotinīna afinitāte pret skābajiem proteoglikāniem.

Citos orgānos vielas koncentrācijas kārtā atbilst tās koncentrācijai serumā. Vismazāko vielas koncentrāciju novēro smadzeņu audos. Cerebrospinālajā šķidrumā aprotinīns praktiski nenonāk.

Placentāro barjeru šķērso tikai ļoti ierobežots aprotinīna daudzums. Iespējams, ka placenta nav absolūti aprotinīna necaurlaidīga, tomēr vielas uzsūkšanās caur placentu ir ļoti lēna.

Rezultāti, kas attiecas uz pētījumiem par aprotinīna izdalīšanos mātes pienā, nav pieejami. Tomēr sakarā ar to, ka pēc perorālas ieņemšanas aprotinīnam biopieejamība nav raksturīga, nekādiem vielas daudzumiem mātes pienā bērnu ietekmēt nevajadzētu.

Metabolisms, eliminācija un ekskrecija

Sakarā ar lizosomu aktivitāti nierēs aprotinīna molekula metabolizējas par īsākiem peptīdiem. No cilvēka organisma kopā ar urīnu tiek izvadīti mazāk nekā 5% aktīva aprotinīna devas. Pēc ar ¹³¹I iezīmēta aprotinīna injekcijām veseliem brīvprātīgajiem 48 stundu laikā ar urīnu metabolītu formā tika izvadīti 25 - 40% iezīmētās vielas. Šiem metabolītiem enzīmu aktivitāti nomācoša iedarbība nav raksturīga.

Rezultāti, kas attiecas uz farmakokinētiskiem pētījumiem pacientiem ar terminālu nieru mazspēju, nav pieejami.

5.3. Preklīniskie dati par drošību

Akūtā toksicitāte

Žurkām, jūrascūciņām, trušiem un suņiem straujas lielu vielas devu (> 150 000 KSV/kg) injekcijas izraisīja dažāda apjoma asinsspiediena pazemināšanos, kas ātri izzuda.

Reproduktīvā toksicitāte

Pētījumu laikā žurkām intravenozi ievadītas līdz 80 000 KSV/kg lielas dienas devas toksisku iedarbību uz mātes, embrija vai augļa organismu neizraisīja. Līdz 100 000 KSV/kg lielas dienas devas nekavēja mazuļu augšanu un attīstību, bet 200 000 KSV/kg lielas dienas devas nebija teratogēnas. 100 000 KSV/kg lielas dienas devas ievadot intravenozi trušiem, netika iegūti pierādījumi ne par toksisku iedarbību uz mātes, embrija vai augļa organismu, ne teratogēnu iedarbību.

Mutagēnais potenciāls

Salmonellu mikrosomu un *B. subtilis* DNS bojājumu sistēmās mutagēna aprotinīna ietekme nav konstatēta.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds, ūdens injekcijām, nātrija hidroksīds (pH korekcijai), sālsskābe (pH korekcijai).

6.2. Nesaderība

Aprotinīns vienmēr jāuzskata par preparātu, kas ar citām zālēm ir nesaderīgs. To nav atļauts ievadīt jauktu infūzijas šķīdumu sastāvā. Gordox ir saderīgs ar elektrolītu un cukuru šķīdumiem.

Ja nepieciešams, preparātu ir atļauts atšķaidīt ar 0,9% nātrija hlorīda šķīdumu vai vismaz 500 ml 5% glikozes šķīduma infūzijām. Pēdējais ir jāizlieto 4 stundu laikā.

Pierādīts, ka Gordox nesader ar kortikosteroīdiem, heparīnu, aminoskābes vai taukvielu emulsijas saturošajiem barības vielu šķīdumiem, kā arī ar tetraciklīniem. No Gordox ievades jauktu infūzijas šķīdumu sastāvā ir jāizvairās (minētais īpaši attiecas uz bēta laktāma grupas antibiotisko vielu šķīdumiem).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā.

Ja pudeles saturs ir duļķains, to lietot nav atļauts. Atvērtas pudeles saturs jāizlieto nekavējoties.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

50 ml I hidrolītiskās klases bezkrāsaina stikla infūzijas pudele ar gumijas aizbāzni un kombinētu noraujamu vāciņu. Slimnīcām paredzēti transporta iepakojumi pa 10 pudelēm.

6.6. Norādījumi par sagatavošanu lietošanai

Paredzēts lietošanai tikai slimnīcas apstākļos. Ordinēt ambulatoru pacientu ārstēšanai nav atļauts.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS

01-0047

9. REĢISTRĀCIJAS / PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 14/02/2001

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

28.06.2007