

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**Рефортан**  
(Refortan®)

**Склад:**

*діюча речовина:* 1 мл розчину для інфузій містить 60 мг гідроксіетилкрохмалю (ГЕК) із середньомасовим значенням молекулярної маси 200000 і молекулярним заміщенням 0,5;  
*допоміжні речовини:* натрію хлорид; вода для ін'єкцій.

**Лікарська форма.** Розчин для інфузій.

**Фармакотерапевтична група.** Кровозамінники та перфузійні розчини. Препарати гідроксіетильованого крохмалю. Код АТС В05А А07.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.** Профілактика і лікування пониження об'єму циркулюючої крові і шоку; передопераційна гемодилуція; розрідження крові в терапевтичних цілях при переміжній кульгавості, ішемічному інсульті в гострій фазі, різкому пониженні слуху.

**Протипоказання.** Гіперволемія, гіпергідратація, тяжка серцева недостатність, ниркова недостатність з олігурією або анурією (креатинін > 2 мг/дл), тяжкі геморагічні діатези, гіпокаліємія, гіперхлоремія, гіпернатріємія, підвищена чутливість до гідроксіетилкрохмалю в анамнезі, перебування хворого на гемодіалізі.

**Спосіб застосування та дози.** Перші 10-20 мл потрібно вводити повільно і при суворому контролі стану пацієнта (через можливі анафілактоїдні реакції). Добова доза і швидкість інфузії залежать від масштабів крововтрати і згущення крові. Тривалість і об'єм терапії залежать від ефекту розрідження. Значення гематокриту 30 % вважається граничним, при якому показано застосування колоїдних кровозамінників у хворих, що не належать до групи ризику, пов'язаної із станом серцево-судинної або легеневої систем. Не слід перевищувати загальну кількість ГЕК, яка дорівнює 300 г, що відповідає 5 л Рефортану на курс лікування (багаторазове введення). Необхідно уникати перевантаження системи кровообігу, що може мати місце при занадто швидкому введенні або занадто високій дозі препарату.

*Рекомендації стосовно дозування при терапії і профілактиці гіповолемії і шоку (поповнення недостатнього об'єму крові).*

Максимальна добова доза: 33 мл/кг маси тіла на добу або 2500 мл/75 кг маси тіла на добу або 1,2 г ГЕК/кг маси тіла на добу. Максимальна швидкість інфузії: 20 мл/кг маси тіла на годину або 1500 мл/75 кг маси тіла на годину або 1,2 г ГЕК/кг маси тіла на годину. При гемодилуції в терапевтичних цілях можна використовувати багатоденні або багатотижневі інфузійні схеми.

Багатоденні інфузійні схеми застосовуються, в першу чергу, при гострих (ішемічний інсульт в гострій фазі, раптова втрата слуху) або при хронічних порушеннях кровообігу (переміжна кульгавість). При цьому добова доза становить звичайно від 500 до 1000 мл Рефортану (при раптовій втраті слуху і переміжній кульгавості частіше застосовують низьке дозування від 500 до 750 мл на добу, а при ішемічному інсульті – високе від 750 до 1000 мл на добу). За цією схемою інфузію проводять зі швидкістю, наприклад 75 – 250 мл на годину, і тривалість її становить, як правило, від 5 до 10 діб. При ішемічному інсульті в гострій фазі на початку терапії можна додатково вводити так звану навантажувальну дозу, що становить 250 – 500 мл, при цьому інфузія проводиться з підвищеною швидкістю, наприклад до 250 – 500 мл на годину.

Якщо здійснюють багатотижневу інфузійну схему, то інфузію проводять 2 – 3 рази на тиждень по 250 – 500 мл, при цьому швидкість інфузії знаходиться в межах від 125 до 250 мл на годину, а тривалість

терапії звичайно становить від 3 до 6 тижнів. У багатьох випадках рекомендується адаптація введеної кількості препарату (за необхідності аж до кровопускання), до гемодинамічних і/та гемореологічних показників, наприклад центральний венозний тиск (ЦВД) = 15 мм рт.ст., гематокрит = від 38 % до 42 % і т.д. При паралельному заборі крові необхідно слідкувати за тим, щоб не виникав стан гіповолемії, інфузія проводилась або паралельно із забором крові, або перед ним, а введена кількість була б більшою за кількість відібраної крові. Граничні добові і курсові дози ідентичні тим, що застосовуються при поповненні об'єму. Тривала внутрішньовенна крапельна інфузія. Через можливі анафілактоїдні реакції перші 10 - 20 мл Рефортану вводять повільно, уважно спостерігаючи за станом хворого. Треба враховувати ризик перевантаження системи кровообігу внаслідок занадто швидкого введення і занадто високої дози препарату. Особливо обережно інфузію проводять хворим із порушенням зсідальної системи крові, серцевою недостатністю і набряком легень, нирковою недостатністю і хронічними захворюваннями печінки. Тривалість і масштаби терапії залежать від тривалості і масштабів гіповолемії.

**Побічні реакції.** Були повідомлення про окремі випадки анафілактоїдних реакцій на гідроксіетилкрохмаль (частота, в перерахунку на кількість одиниць інфузії, – біля 0,085 %). Такі реакції у більшості випадків проявляються у вигляді блювання, незначного підвищення температури тіла, відчуття холоду, свербіжу шкіри і кропив'янки. Спостерігались: збільшення підщелепних і навколоушних слинних залоз; легка симптоматика грипоподібного характеру у вигляді головного і м'язового болю; периферичні набряки на ногах. Тяжкі реакції непереносимості, що супроводжуються шоком і загрозливими для життя симптомами, аж до зупинки серцевої діяльності і дихання, виключно рідкісні (частота, в перерахунку на кількість одиниць інфузії, – біля 0,006 %). При виникненні реакції непереносимості інфузію негайно припиняють. Інші побічні дії. При тривалому застосуванні може виникати свербіж, що не знімається лікарськими засобами, який може виникати лише по закінченні лікування і тривати декілька місяців. Були повідомлення про окремі випадки виникнення болю в ділянці нирок. В такому випадку треба припинити інфузію, забезпечити достане надходження рідини в організм і ретельно контролювати показники креатиніну в сироватці.

**Передозування.** При введенні високих доз препарату Рефортану не виключається підвищення схильності до кровотеч (ефект розрідження, можливо, специфічна дія речовини). Тому перевищувати рекомендовану дозу можна лише у виключних випадках.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не рекомендується застосовувати препарат під час вагітності, особливо на ранніх стадіях, за винятком тих випадків, коли, на думку лікаря, потенційні переваги перевищують можливі загрози. При застосуванні препарату під час вагітності треба з усією серйозністю враховувати можливий ризик анафілактоїдних реакцій і внаслідок чого ризик ураження головного мозку плоду. Досвід застосування препарату під час періоду годування груддю відсутній.

**Діти.** Призначати препарат дітям віком до 10 років не рекомендується через відсутність достатнього досвіду застосування.

**Особливі заходи безпеки.** Використовувати тільки прозорі розчини від слабо опалесцентних безбарвних до пофарбованих не інтенсивніше, ніж у слабо жовтий колір у неушкоджених флаконах. Зберігати в недоступному для дітей місці!

**Особливості застосування.** Під час лікування Рефортаном необхідно слідкувати за тим, щоб хворий отримував достатню кількість рідини. Межі терапії встановлюють, орієнтуючись на ефект розрідження. Показники гематокриту, що рахуються критичними, встановлюються в індивідуальному порядку залежно від клінічної картини. Необхідно звертати увагу на пониження концентрації білків плазми і їх поповнення відповідно до потреб. Треба бути особливо обережним, призначаючи

препарат хворим із набряком легень, декомпенсованою серцевою недостатністю, порушенням функції нирок, хронічними захворюваннями печінки, геморагічними діатезами або дегідратацією зі зменшенням зовнішньоклітинного простору; в такому випадку спочатку треба провести поповнення організму рідиною, використовуючи кристалоїдні розчини. Враховуючи результати проведених на сьогодні досліджень, при нестачі в організмі фібриногену рекомендується бути обережним. На початку терапії треба провести контроль креатиніну в сироватці. При граничних показниках (1,2 – 2,0 мг/дл або 106 – 177 мкмоль/л – компенсована ниркова недостатність) необхідно ретельно зважити необхідність проведення терапії і здійснювати частий контроль балансу рідини, а також показників затримки азотистих шлаків нирками. Рекомендується регулярно проводити контроль електролітів сироватки, зокрема натрію, калію, хлору і контролювати водний баланс. Під час лікування Рефортаном рівень амілази в сироватці помітно підвищується. При електрофорезі сечі із застосуванням ацетилцелюлози ГЕК викликає появу парапротеїноподібного артефакту, тому треба використовувати альтернативні методи виявлення парапротеїнурії. В літературі описується взаємозв'язок між величиною дози і частотою появи свербіжів при отоневрологічних захворюваннях, таких як різке пониження слуху, шум у вухах і звукова травма (при пострілоподібних шумах). Тому в таких випадках рекомендується пониження дози максимум до 250 мл на добу. Таким чином, можна зменшити частоту появи свербіжів. При терапії Рефортаном необхідно контролювати функцію нирок і забезпечувати достатнє надходження рідини в організм. Застосування Рефортану не завдає шкоди функції нирок. На визначення групи крові препарат не впливає.

***Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*** Не відомо.

***Взаємодія з іншими лікарськими засобами.*** При одночасному застосуванні з антибіотиками аміноглікозидами ГЕК може потенціювати їх нефротоксичність.

#### **Фармакологічні властивості.**

***Фармакодинаміка.*** Рефортан є плазмозамінником з 6 % гідроксіетилкрохмалю в ізотонічному розчині натрію хлориду. ГЕК – чужорідний штучний колоїд, який отримують з воскоподібного кукурудзяного крохмалю шляхом часткового гідролізу амілопектину з наступним гідроксіетилуванням. Рефортан – це майже ізоонкотичний розчин, при вливанні якого досягається об'єм, що відповідає в середньому 100% або дещо вище 100% від введеного об'єму рідини. Значних відхилень об'єму не відбувається, тому Рефортан може застосовуватися у клінічній практиці як ізоволемічний інфузійний розчин. Колоїдно-осмотичний тиск та центральний венозний тиск помітно підвищуються, залежно від введеного об'єму, при знижених значеннях відбувається їх підвищення до норми.

***Фармакокінетика.*** Середній час перебування Рефортану у плазмі становить 5-6 годин при 4 годинній інфузії 500 мл 10 % розчину пацієнтам зі здоровими нирками (тобто максимальне значення рівня ГЕК у плазмі зменшується вдвічі через 5-6 годин після закінчення інфузії). Завдяки добре керованому ефекту короточасного досягнення об'єму (приблизно 3 год.), а також сприятливим реологічним властивостям (пониження в'язкості крові та гематокриту, нормалізації підвищеної здатності тромбоцитів до агрегації), Рефортан придатний як для поповнення об'єму протягом короткого та середнього періоду часу, так і для гемодилуції. ГЕК, порівнюваний з іншими плазмо замінниками, на короткий час відкладається у тканинах (головним чином, у ретикулогістіоцитарній системі (РГС). Хоча й через декілька місяців депонуючі вакуолі визначалися у клітинах РГС, даних про те, що завдається шкода функції РГС, немає. Рефортан безупинно розщеплюється амілазою сироватки і виводиться через нирки. Після 24 годин із сечею виводиться біля 70 % уведеного ГЕК і біля 10 % ще визначається у сироватці. При діалізі ГЕК достатньо не виводиться і значимість його гемофільтрації достовірно не визначена.

## **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості.** Прозорий до слабкоопалесцентного розчин.

Теоретична осмолярність близько 300 мОсмоль/л, теоретичний колоїдно-осмотичний тиск близько 38 мбар = біля 28 мм рт. ст., рН 4,0 - 7,0.

**Несумісність.** Якщо існує необхідність змішувати з іншими ліками, то слід звернути увагу на те, що препарати були сумісними, додавання препарату відбувалось у гігієнічно бездоганних умовах і при цьому досягалося добре перемішування. ГЕК може чинити вплив на клініко-хімічні показники (глюкозу, білі швидкість осідання еритроцитів, біуретову пробу, жирні кислоти, холестерин, сорбіт-дегідрогеназа: питому вагу сечі). При домішуванні інфузійних розчинів, концентратів для розчинів для інфузій, розчин для ін'єкцій, порошоків для ін'єкцій треба кожен раз ретельно, хоч би візуально, перевіряти сумісність препаратів, проте все ж можлива невидима оку хімічна або терапевтична несумісність.

**Термін придатності.** 5 років.

**Умови зберігання.** Скляні флакони зберігати при температурі не вище 25 °С! Поліетиленові флакони зберігати при температурі не вище 30 °С! Захищати від заморожування! Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності!

**Упаковка.** Флакони із прозорого скла або поліетилену по 250 мл або 500 мл; 1 або 10 флаконів у картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник/Власник реєстрації.**

БЕРЛІН-ХЕМІ АГ (МЕНАРІНІ ГРУП).

12489, Берлін, Німеччина.