**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

# ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

# ЛОНГИДАЗА®

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000764- 190716
СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:** ЛС-000764

**Торговое наименование:** Лонгидаза®

**Международное непатентованное наименование:** Бовгиалуронидаза азоксимер (bovhyaluronidasum azoximerum)

**Химическое название:** конъюгат гиалуронидазы с сополимером N-оксида 1,4-этиленпиперазина и (N-карбоксиметил)-1,4-этиленпиперазиний бромида

**Лекарственная форма:** лиофилизат для приготовления раствора для инъекций

**Состав на 1 ампулу или флакон:**

Активное вещество: Бовгиалуронидаза азоксимер (Лонгидаза®) 1500 МЕ или 3000 МЕ

Вспомогательное вещество: маннитол до 15 мг (для дозировки 1500 МЕ) или до 20 мг (для дозировки 3000 МЕ)

**Описание:** пористая масса белого цвета или белого цвета с желтоватым или коричневатым оттенком, гигроскопична.

**Фармакотерапевтическая группа:** ферментное средство

**Код АТХ:** V03AX

## ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

### Фармакодинамика

Бовгиалуронидаза азоксимер представляет собой конъюгат протеолитического фермента гиалуронидаза с высокомолекулярным носителем из группы производных N-оксида поли-1,4-этиленпиперазина. Бовгиалуронидаза азоксимер обладает всем спектром фармакологических свойств, присущих лекарственным средствам с гиалуронидазной активностью. Специфическим субстратом гиалуронидазы являются гликозаминогликаны (гиалуроновая кислота, хондроитин, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат) – «цементирующее» вещество соединительной ткани. В результате гидролиза (деполимеризации) уменьшается вязкость гликозаминогликанов, способность связывать воду и ионы металлов. Как следствие, увеличивается проницаемость тканей, улучшается их трофика, уменьшаются отеки, рассасываются гематомы, повышается эластичность рубцово-измененных участков, устраняются контрактуры и спайки, увеличивается

подвижность суставов. Эффект наиболее выражен в начальных стадиях патологического процесса.

Клинический эффект Бовгиалуронидаза азоксимер значительно выше, чем эффект нативной гиалуронидазы. Конъюгация повышает устойчивость фермента к действию температуры и ингибиторов, увеличивает его активность и приводит к пролонгированию действия. Ферментативная активность Бовгиалуронидаза азоксимер сохраняется при нагревании 37 °С в течение 20 суток, в то время как нативная гиалуронидаза в этих же условиях утрачивает свою активность в течение суток. В Бовгиалуронидаза азоксимер сохраняются и фармакологические свойства носителя, обладающего хелатирующей, антиоксидантной, противовоспалительной и иммуномодулирующей активностью. Бовгиалуронидаза азоксимер способна связывать освобождающиеся при гидролизе гликозаминогликанов ионы железа – активаторы свободно-радикальных реакций, ингибиторы гиалуронидазы и стимуляторы синтеза коллагена, и тем самым подавлять обратную реакцию, направленную на синтез компонентов соединительной ткани. Политропные свойства Бовгиалуронидаза азоксимер реализуются в выраженном противофиброзном действии, экспериментально доказанном биохимическими, гистологическими и электронно-микроскопическими исследованиями на модели пневмофиброза.

Бовгиалуронидаза азоксимер регулирует (повышает или снижает в зависимости от исходного уровня) синтез медиаторов воспаления (интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли-альфа), способен ослаблять течение острой фазы воспаления, повышать гуморальный иммунный ответ и резистентность организма к инфекции. Указанные свойства позволяют применять Бовгиалуронидаза азоксимер во время или после хирургического лечения с целью профилактики грубого рубцевания и спаечного процесса. Применение Бовгиалуронидаза азоксимер в терапевтических дозах во время или после оперативного лечения не вызывает ухудшение течения послеоперационного периода или прогрессирования инфекционного процесса; не замедляет восстановления костной ткани.

Бовгиалуронидаза азоксимер при совместном подкожном или внутримышечном введении увеличивает всасывание препаратов, ускоряет обезболивание при введении местных анестетиков.

Бовгиалуронидаза азоксимер относится к практически нетоксическим соединениям, не нарушает нормального функционирования иммунной системы, не оказывает влияния на репродуктивную функцию самцов и самок крыс, на пре- и постнатальное развитие потомства, не обладает мутагенным и канцерогенным действием. Экспериментально доказано, что в Бовгиалуронидаза азоксимер снижены раздражающие и аллергизирующие

свойства фермента гиалуронидаза. В терапевтических дозах Бовгиалуронидаза азоксимер хорошо переносится пациентами.

**Фармакокинетика**

При парентеральном введении Бовгиалуронидаза азоксимер быстро всасывается в системный кровоток и достигает максимальной концентрации в крови через 20-25 минут, характеризуется высокой скоростью распределения в организме. Период полураспределения – около 0,5 часа, период полувыведения (T½) при внутримышечном введении 36 часов, при подкожном около 45 часов. Кажущийся объем распределения 0,43 л/кг. Конъюгация не снижает высокой биодоступности фермента – биодоступность не менее 90 %.

Действующее вещество проникает во все органы и ткани, в том числе через гематоэнцефалический и офтальмический барьеры.

В организме гиалуронидаза подвергается гидролизу, а носитель распадается до низкомолекулярных соединений (олигомеров), которые выводятся преимущественно через почки в две фазы. В течение первых суток через почки выводится 45-50 %, через кишечник не более 3 %. Далее скорость выведения замедляется, к 4-5 суткам препарат выводится полностью.

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Взрослым в составе комплексной терапии для лечения и профилактики заболеваний, сопровождающихся гиперплазией соединительной ткани.

**в гинекологии**: лечение и профилактика спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов, в том числе трубно-перитонеальном бесплодии, внутриматочных синехиях, хроническом эндометрите;

**в урологии**: лечение хронического простатита, интерстициального цистита;

**в хирургии**: лечение и профилактика спаечного процесса после оперативных вмешательств на органах брюшной полости; гипертрофические рубцы после травм, ожогов, операций, пиодермии; длительно незаживающие раны;

**в дерматовенерологии и косметологии**: лечение ограниченной склеродермии, келоидных, гипертрофических, формирующихся рубцов после пиодермии, травм, ожогов, операций;

**в пульмонологии и фтизиатрии**: лечение пневмосклероза, фиброзирующего альвеолита, туберкулеза (кавернозно-фиброзный, инфильтративный, туберкулема);

**в ортопедии**: лечение контрактуры суставов, артрозов, анкилозирующего спондилоартрита, гематом;

**для увеличения биодоступности**: при совместном введении антибактериальных препаратов в урологии, гинекологии, хирургии, дерматовенерологии, пульмонологии, для усиления действия местных анестетиков.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к препаратам на основе гиалуронидазы, острые инфекционные заболевания, легочное кровотечение и кровохарканье, свежее кровоизлияние в стекловидное тело, злокачественные новообразования, острая почечная недостаточность, возраст до 18 лет (результаты клинических исследований отсутствуют).

## С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Хроническая почечная недостаточность (применяют не чаще 1 раза в неделю).

## ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Противопоказано применение препарата Лонгидаза® беременным и женщинам в период грудного вскармливания.

## СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лонгидаза® применяется подкожно (вблизи места поражения или под рубцово-измененные ткани) или внутримышечно в дозе 3000 МЕ курсом от 5 до 25 инъекций (в зависимости от заболевания) с интервалом между введениями от 3 до 10 дней.

Способы применения выбираются врачом в зависимости от диагноза, тяжести заболевания, клинического течения, возраста больного. При необходимости рекомендуется повторный курс через 2-3 месяца.

В случае лечения заболеваний, сопровождающихся тяжелым хроническим продуктивным процессом в соединительной ткани, после стандартного курса рекомендуется длительная поддерживающая терапия препаратом Лонгидаза® 3000 МЕ с перерывами между инъекциями – 10 -14 дней.

Для увеличения биодоступности лекарственных и диагностических средств рекомендуется доза 1500 МЕ при предварительном за 10-15 минут внутримышечном или подкожном введении в то же место, что и основной препарат.

*Разведение:*

1. Содержимое ампулы или флакона препарата Лонгидаза® 3000 МЕ растворяют в 1,0-2,0 мл раствора прокаина (0,25 % или 0,5 %). В случае непереносимости прокаина препарат Лонгидаза® растворяют в том же объеме раствора хлорида натрия 0,9 % для инъекций или воды для инъекций.

2. При применении с целью повышения биодоступности содержимое ампулы или флакона препарата Лонгидаза® 3000 МЕ растворяют в 2,0 мл, а с дозировкой 1500 МЕ в 1,0 мл раствора хлорида натрия 0,9 % для инъекций.

Растворитель во флакон или ампулу необходимо вводить медленно, выдержать 2-3 минуты, осторожно перемешать, не встряхивая, чтобы не вспенить белок.

**Приготовленный раствор для парентерального введения хранению не подлежит.**

**Не вводить внутривенно!**

**Рекомендуемые схемы профилактики и лечения**

- ***Для профилактики*** спаечной болезни и грубого рубцевания после оперативных вмешательств на органах брюшной полости и малого таза внутримышечно в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом 5 инъекций. При необходимости применение препарата Лонгидаза® может быть продолжено общим курсом до 10 инъекций при введении 1 раз в 5 дней.
- ***Для лечения.***

**в гинекологии:**

- спаечного процесса в малом тазу при воспалительных заболеваниях внутренних половых органов внутримышечно по 3000 МЕ 1 раз в 3-5 дней курсом 10-15 инъекций;
- трубно-перитонеального бесплодия внутримышечно по 3000 МЕ общим курсом до 15 инъекций: первые 5 инъекций 1 раз в 3 дня, далее 1 раз в 5 дней;

**в урологии:**

- хронического простатита внутримышечно по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом 10-15 инъекций;
- интерстициального цистита внутримышечно по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней, курсом до 10 инъекций;

**в хирургии:**

- спаечной болезни после оперативных вмешательств на органах брюшной полости внутримышечно в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3-5 дней курсом от 10 до 15 инъекций;
- длительно незаживающих ран внутримышечно в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 5-10 инъекций;

**в дерматовенерологии, косметологии:**

- ограниченной склеродермии внутримышечно по 3000-4500 МЕ 1 раз в 3-5 дней курсом до 20 инъекций. Дозировку и курс подбирают индивидуально в зависимости от клинического течения, стадии, локализации заболевания и индивидуальных особенностей пациента;

- келоидных, гипертрофических и формирующихся рубцов после пиодермии, ожогов, операций, травм: внутрирубцовое или подкожное вблизи места поражения введение 1 раз в 3 дня, курсом до 15 инъекций в дозировке 3000-4500 МЕ. Объем разведения препарата Лонгидаза® выбирается врачом в зависимости от количества точек введения. При необходимости курс может быть продолжен по схеме 1 раз в 5 дней до 25 инъекций. В зависимости от площади поражения кожи, давности образования рубца возможно чередование подкожного и внутримышечного введения 1 раз в 5 дней в дозировке 3000 МЕ, курсом до 20 инъекций.

**в пульмонологии и фтизиатрии:**

- пневмосклероза внутримышечно по 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 10 инъекций;

- фиброзирующего альвеолита внутримышечно в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом 15 инъекций, далее поддерживающая терапия 1 раз в 10 дней общим курсом до 25 введений;

- туберкулеза внутримышечно в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 5 дней курсом до 25 инъекций; в зависимости от клинической картины и тяжести течения заболевания возможна длительная терапия (от 6 месяцев до 1 года в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 10 дней);

**в ортопедии:**

- контрактуры суставов подкожно вблизи места поражения в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом от 5 до 15 инъекций;

- артрозов, анкилозирующего спондилоартрита подкожно вблизи места поражения в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом до 15 инъекций, при необходимости лечение может быть продолжено инъекциями 1 раз в 5 дней. Длительность поддерживающей терапии выбирается врачом в зависимости от тяжести заболевания;

- гематом подкожно вблизи места поражения в дозировке 3000 МЕ 1 раз в 3 дня курсом до 5 инъекций;

**для увеличения биодоступности:** при совместном подкожном или внутримышечном введении с диагностическими или лекарственными препаратами (антибиотики, химиопрепараты, анестетики и др.). Лонгидаза® вводится предварительно за 10-15 минут в дозировке 1500 МЕ тем же способом и в то же место, что и основной препарат.

## ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Часто (>1/100, <1/10) - болезненность в месте введения. Иногда (>1/1000, <1/100) возможны реакции в месте инъекции в виде покраснения кожи, зуда и отека. Все местные реакции проходят самостоятельно через 48-72 часа. Очень редко (< 1/10 000) аллергические реакции.

## ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы передозировки могут проявляться ознобом, повышением температуры, головокружением, гипотензией. Введение препарата прекращают и назначают симптоматическую терапию.

## ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Бовгиалуронидаза азоксимер можно комбинировать с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми препаратами, бронхолитиками. При применении в комбинации с другими лекарственными средствами (антибиотики, местные анестетики, диуретики) Бовгиалуронидаза азоксимер увеличивает биодоступность и усиливает их действие. При совместном применении с большими дозами салицилатов, кортизона, адренокортикотропного гормона (АКТГ), эстрогенов или антигистаминных препаратов может быть снижена ферментативная активность Бовгиалуронидаза азоксимер.

Не следует применять Бовгиалуронидаза азоксимер одновременно с препаратами, содержащими фуросемид, бензодиазепины, фенитоин.

## ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При необходимости прекращения приема препарата Лонгидаза® отмену можно осуществить сразу, без постепенного уменьшения дозы.

В случае пропуска введения очередной дозы препарата последующее его применение следует проводить в обычном режиме, как указано в данной инструкции или рекомендовано врачом. Пациент не должен вводить удвоенную дозу с целью компенсации пропущенных доз.

Перед началом лечения сообщите врачу обо всех принимаемых Вами лекарственных препаратах. Перед применением препарата посоветуйтесь с врачом. Ознакомьтесь с инструкцией по применению препарата и сохраните её.

Неукоснительно следуйте данным в инструкции указаниям по применению препарата. Если у Вас возникнут вопросы, то обратитесь за разъяснением к вашему врачу или фармацевту.

При хронической почечной недостаточности препарат назначают не чаще 1 раза в неделю.

При развитии аллергической реакции следует прекратить применение препарата Лонгидаза® и обратиться к врачу.

Не используйте препарат при наличии визуальных признаков его непригодности (дефект упаковки, изменение цвета порошка).

Не следует вводить препарат Лонгидаза® в зону острого инфекционного воспаления из-за опасности распространения локализованной инфекции.

## ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Применение препарата Лонгидаза® не влияет на способность к выполнению потенциально опасных видов деятельности, требующих повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (в том числе управление транспортными средствами, работа с движущимися механизмами).

## ФОРМА ВЫПУСКА

Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций.

По 15 мг (для дозировки 1500 МЕ) или по 20 мг (для дозировки 3000 МЕ) в ампулы или флаконы вместимостью 3 мл темного стекла 1 гидролитического класса. По 5 ампул или флаконов с препаратом в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению в пачку из картона. Или по 5 ампул или флаконов вместе с инструкцией по применению в пачку из картона со вставкой из картона.

## УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В сухом защищенном от света месте при температуре не выше 15 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

## СРОК ГОДНОСТИ

2 года. Не применять после истечения срока годности.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА**

Отпускают по рецепту.

**ПРОИЗВОДИТЕЛЬ / ЮРИДИЧЕСКОЕ ЛИЦО, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЕ**

Производитель и владелец регистрационного удостоверения:

ООО «НПО Петровакс Фарм»

Юридический адрес / Адрес производства / Адрес для предъявления претензий потребителей:

Российская Федерация, 142143, Московская область, Подольский район, с. Покров, ул. Сосновая, д. 1, тел./факс: (495) 926-21-07, E-mail: info@petrovax.ru;

для предъявления претензий: тел.: (495) 730-75-45, E-mail: adr@petrovax.ru

Директор Департамента
по регистрации лекарственных средств
ООО «НПО Петровакс Фарм» М.Х. Оразова

Прошито и пронумеровано
и скреплено печатью 9 листа(ов).
Директор Департамента по
регистрации лекарственных средств
ООО «НПО Петровакс Фарм»
_____ М.Х. Оразова
«07» июня 20[illegible] года

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛС-000764- 19
СОГЛАСОВАНО

НПО Петровакс Фарм
ДЕПАРТАМЕНТ ПО РЕГИСТРАЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
Московская область