

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Актилизе®

Регистрационный номер: П N014214/01

Торговое наименование: АКТИЛИЗЕ

Международное непатентованное наименование: алтеплаза

Лекарственная форма

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий.

Описание

Лиофилизат: лиофилизированная масса белого или светло-желтого цвета.

Растворитель: бесцветная прозрачная жидкость.

Состав

Каждый флакон с лиофилизатом содержит:

Действующее вещество:

Алтеплаза 50,0 мг

Вспомогательные вещества:

L-аргинин 1742,0 мг, фосфорная кислота, 85% до pH $7,2 \pm 0,2$, полисорбат-80 3,5-5,0 мг.

Примечание:

Избыток составляет 3,5% от номинального количества действующего вещества и вспомогательных веществ во флаконе.

Для заполнения свободного пространства до окончательной укупорки флакона используется азот, не входящий в состав препарата.

Каждый флакон с растворителем содержит:

Вода для инъекций 50 мл

1 мл раствора после разведения содержит 1 мг алтеплазы.

Фармакотерапевтическая группа: фибринолитическое средство – активатор плазминогена.

Код АТХ: B01AD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Действующее вещество препарата АКТИЛИЗЕ - алтеплаза является рекомбинантным человеческим тканевым активатором плазминогена, гликопротеином, который

непосредственно активизирует превращение плазминогена в плазмин. После внутривенного введения алтеплаза остается относительно неактивной в системе циркуляции. Она активируется, связываясь с фибрином, что вызывает превращение плазминогена в плазмин и ведет к растворению сгустка фибрина. Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина, применение алтеплазы в дозе 100 мг ведет к умеренному уменьшению содержания циркулирующего фибриногена (примерно до 60% через 4 часа), который к 24 часам, как правило, повышается 80% и более. Концентрации плазминогена и альфа-2-антиплазмина в крови через 4 часа уменьшаются, соответственно, до 20% и 35% от исходных значений, и через 24 часа вновь повышаются до 80% и более. Значительное и длительное уменьшение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь у нескольких пациентов.

Пациенты с острым инфарктом миокарда (ОИМ)

У пациентов с острым инфарктом миокарда изучены два режима дозирования препарата АКТИЛИЗЕ. Сравнительные исследования эффективности этих двух режимов не проводились.

Ускоренная инфузия препарата у пациентов с ОИМ

Изучены четыре режима тромболитической терапии. Применение препарата АКТИЛИЗЕ в дозе 100 мг в течение 90 минут совместно с внутривенной инфузией гепарина характеризовалось низкой смертностью через 30 дней (6,3%) в сравнении с терапией стрептокиназой (1,5 млн МЕ – 60 мин) с подкожным или внутривенным введением гепарина (7,3%) ($p=0,001$).

3-часовая инфузия у пациентов с ОИМ

При сравнении препарата АКТИЛИЗЕ с плацебо, применявшихся в течение 5 часов после возникновения симптомов, у пациентов, получавших препарат АКТИЛИЗЕ, установлено увеличение 30-дневной выживаемости, улучшение функции левого желудочка сердца при оценке фракции выброса с помощью контрастной вентрикулографии, отмечалось снижение размеров инфаркта, наблюдалось достоверно меньше эпизодов кардиогенного шока, фибрилляции желудочков, перикардита, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Пациенты с острой массивной эмболией легочной артерии

При исследовании, проводившемся у пациентов с ангиографически документированной острой массивной эмболией легочной артерии, установлено, что лечение приводит к

достоверному снижению частоты легочной гипертензии, вызванной эмболией легочной артерии.

Пациенты с острым ишемическим инсультом

Клинически выраженные внутричерепные кровоизлияния наблюдались у 5,9% пациентов, получавших препарат АКТИЛИЗЕ, и у 1,1% пациентов, получавших плацебо, что зависело от возраста пациентов, но не от времени, прошедшего от момента возникновения симптомов до начала лечения. Данный анализ также подтвердил, что быстрое начало применения препарата АКТИЛИЗЕ приводит к лучшим результатам лечения через 3 месяца. Было также получено доказательство возможности расширения «окна» терапевтического эффекта до 4,5 часов.

В крупном исследовании реальной клинической практики оценивались безопасность и эффективность препарата АКТИЛИЗЕ при остром инсульте в случае начала лечения в течение 3 часов от момента возникновения симптомов. Установлено, что частота клинически выраженных внутричерепных кровотечений (в течение 24 часов) была сравнима с результатами рандомизированных исследований и составляла 7,3% по сравнению с 8,6%, смертность (через 3 месяца) составляла 11,3% и 17% соответственно.

Среди пациентов с острым инсультом через 3-4,5 часа после возникновения симптомов (пациенты с неврологическим дефицитом, который мог быть оценен количественно) благоприятный результат лечения установлен у большего числа пациентов, получавших алтеплазу (52,4%), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (45,2%). У пациентов, получавших алтеплазу, также улучшился «глобальный исход», но частота клинически выраженных любых внутричерепных кровотечений была выше в случае применения алтеплазы по сравнению с плацебо. Симптоматические внутричерепные кровотечения (ECASS III) составили 2,4% по сравнению с 0,2% плацебо ($p=0,008$). Смертность была низкой, значимых различий между пациентами, получавшими алтеплазу (7,7%) или плацебо (8,4%), не установлено. Таким образом, препарат АКТИЛИЗЕ, применяемый через 3-4,5 часа после возникновения симптомов, достоверно улучшает клинические исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Безопасность и эффективность применения препарата АКТИЛИЗЕ в лечении острого ишемического инсульта, которое предпринимается в течение до 4,5 часов после возникновения симптомов, продолжает оцениваться в регистре SITS-ISTR: The Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Registry. В настоящее время установлено, что к

3 месяцам частота клинически выраженных внутричерепных кровотечений была несколько выше в случае начала лечения через 3-4,5 часа (9,13%) по сравнению с началом лечения в течение первых 3 часов (7,49%). Смертность в случае начала лечения через 3-4,5 часа (12,4%) и в течение 0-3 часов (12,3%) была сходной.

Фармакокинетика

Препарат АКТИЛИЗЕ быстро выводится из кровотока и метаболизируется главным образом в печени (плазменный клиренс составляет 550-680 мл/мин). Период полувыведения из плазмы ($T_{1/2\alpha}$) составляет 4-5 минут, это означает, что через 20 минут в плазме остается менее 10% от исходной концентрации алтеплазы. Показано, что для оставшейся дозы алтеплазы, сохраняющейся глубоко в тканях, период полувыведения ($T_{1/2\beta}$) составляет около 40 минут.

Показания к применению

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

- 90-минутный (ускоренный) режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»): для пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов;
- 3-часовой режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»): для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после возникновения симптомов.

Доказано, что при остром инфаркте миокарда препарат АКТИЛИЗЕ снижает смертность в первые 30 дней после начала заболевания.

Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой

Этот диагноз должен быть, по возможности, подтвержден объективно, например, ангиографией легочной артерии, или неинвазивными методами, например, томографией легких. Клинических исследований в отношении смертности и отдаленных результатов лечения тромбоэмболии легочной артерии не проводилось.

Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта

Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутричерепного кровотечения с помощью соответствующих методов визуализации, например, метода компьютерной томографии (КТ) головного мозга или другого диагностического метода, чувствительного в отношении обнаружения кровотечения (например, МРТ).

Эффект лечения зависит от времени его начала, то есть более раннее лечение увеличивает вероятность благоприятного результата.

Противопоказания

Препарат АКТИЛИЗЕ не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к действующему веществу, гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу.

Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечений:

- обширное кровотечение в настоящее время или в течение предшествующих 6 месяцев, геморрагический диатез;
- одновременное эффективное лечение пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (международное нормализованное отношение >1,3) (см. раздел «Особые указания», подраздел Кровотечения);
- заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);
- внутричерепное (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе, подозрение на наличие геморрагического инсульта;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предшествующих 14 дней, недавняя черепно-мозговая травма;
- длительная (>10 мин) или травматичная (>2 мин) сердечно-легочная реанимация, роды в течение 10 предшествующих дней, недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены);
- тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит;
- бактериальный эндокардит, перикардит;
- острый панкреатит;
- подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних 3 месяцев;

- артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен;
- новообразование с повышенным риском развития кровотечения.

В случае применения препарата для лечения острого инфаркта миокарда и острой массивной эмболии легочной артерии, помимо вышеперечисленных, существуют следующие противопоказания:

- геморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе;
- ишемический инсульт или транзиторная ишемическая атака в течение предшествующих 6 месяцев за исключением текущего острого ишемического инсульта в течение 4,5 часов.

В случае применения препарата для лечения острого ишемического инсульта, помимо вышеперечисленных, существуют следующие противопоказания:

- признаки внутричерепного кровоизлияния по данным КТ головного мозга и клинические симптомы внутричерепного кровоизлияния при нормальной КТ головного мозга;
- начало симптомов ишемического инсульта более чем за 4,5 часа до начала инфузии или отсутствие точных сведений о времени возникновения симптомов;
- быстрое улучшение состояния при остром ишемическом инсульте или слабая выраженность симптомов к моменту начала инфузии;
- тяжело протекающий инсульт, на основании клинических данных (например, если показатель NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) >25) и/или по результатам соответствующих методов визуализации (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии);
- судороги в начале инсульта;
- сведения о перенесенном инсульте или серьезной травме головы в течение 3 предшествующих месяцев;
- наличие в анамнезе инсульта любой этиологии у пациентов с сахарным диабетом;
- применение гепарина в течение 48 часов до начала инсульта, если в данный момент времени повышено активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ);
- число тромбоцитов менее 100 000/мкл;
- систолическое артериальное давление выше 185 мм рт. ст., или диастолическое артериальное давление выше 110 мм рт. ст., или необходимость применения

- интенсивной терапии (в/в введение препаратов) для снижения артериального давления до этих границ;
- концентрация глюкозы в крови $<2,77$ ммоль/л или $>22,20$ ммоль/л;
 - дети до 16 лет (о применении у детей ≥ 16 лет см. раздел «Особые указания»).

С осторожностью

В следующих случаях при назначении препарата АКТИЛИЗЕ следует тщательно оценить степень предполагаемой пользы и возможного риска кровотечения:

- Недавно выполненная внутримышечная инъекция или небольшие недавние вмешательства, такие как биопсия (иглой), пункция (иглой) крупных сосудов, массаж сердца при реанимации.
- Заболевания (не упомянутые в разделе «Противопоказания»), при которых повышен риск кровотечения.
- Одновременный прием пероральных антикоагулянтов: лечение препаратом АКТИЛИЗЕ может рассматриваться лишь в случае, когда лабораторные показатели антикоагулянтной активности не являются клинически значимыми.

При лечении острого инфаркта миокарда и острой массивной эмболии легочной артерии следует дополнительно иметь в виду и при необходимости принять меры предосторожности в следующих случаях:

- Систолическое артериальное давление >160 мм рт. ст.
- Пожилой возраст, при котором может повышаться риск внутричерепного кровоизлияния.

Поскольку у пациентов пожилого возраста вероятность положительного результата данного лечения также повышается, необходима тщательная оценка соотношения польза/риск.

При лечении острого ишемического инсульта следует дополнительно иметь в виду и при необходимости принять меры предосторожности в следующих случаях:

Кровоизлияние

Применение препарата АКТИЛИЗЕ у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с применением этого препарата по другим показаниям, сопровождается существенно повышенным риском внутричерепного кровоизлияния, поскольку кровотечение происходит преимущественно в некротическую область. Это особенно следует принимать во внимание в следующих случаях:

- все состояния, характеризующиеся высоким риском кровотечения;
- задержка начала лечения;
- у пациентов, которым ранее проводилось лечение ацетилсалициловой кислотой или другими антиагрегантными средствами, возможен повышенный риск внутримозгового кровоизлияния, особенно если применение препарата АКТИЛИЗЕ начато в более поздние сроки;
- у пациентов пожилого возраста (старше 80 лет) независимо от лечения, в сравнении с более молодыми пациентами, может наблюдаться снижение ожидаемой пользы от терапии и повышение риска внутримозгового кровоизлияния. Поэтому вопрос о применении препарата АКТИЛИЗЕ должен тщательно обдумываться и решаться индивидуально с учетом предполагаемого риска. В целом, соотношение польза/риск тромболизиса у пациентов пожилого возраста остается положительным. Тромболизис у пациентов с острым ишемическим инсультом должен оцениваться на основе соотношения польза/риск на индивидуальной основе.

Лечение не следует начинать позднее, чем через 4,5 часа после возникновения симптомов, вследствие неблагоприятного соотношения польза/риск, что обусловлено следующими обстоятельствами:

- положительный эффект лечения снижается при позднем начале терапии;
- смертность увеличивается преимущественно у пациентов, ранее получавших ацетилсалициловую кислоту;
- повышается риск симптоматического кровотечения.

Общие меры предосторожности

- повышенная чувствительность к натуральному каучуку или латексу (см. раздел «Особые указания»).

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Опыт применения препарата АКТИЛИЗЕ в период беременности очень ограничен. В доклинических исследованиях, проводившихся с применением алтеплазы в дозах, превышающих дозы, применяемые у человека, наблюдались признаки незрелости плода и/или эмбриотоксичности, считавшиеся следствием фармакологической активности препарата. Алтеплаза не обладает тератогенным действием.

При заболеваниях, непосредственно угрожающих жизни, необходимо оценивать соотношение пользы и потенциального риска.

В связи с этим применение препарата АКТИЛИЗЕ в период беременности и кормления грудью не рекомендуется.

Период грудного вскармливания

Вопрос о проникновении алтеплазы в грудное молоко женщины не изучен.

Фертильность

Клинические данные о влиянии препарата АКТИЛИЗЕ на фертильность отсутствуют. В доклинических исследованиях отрицательного влияния алтеплазы на фертильность не установлено.

Способ применения и дозы

Препарат АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов.

Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда

- а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов:
- У пациентов с массой тела ≥ 65 кг:
 - 15 мг – внутривенно (в/в) струйно, затем незамедлительно
 - 50 мг – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с последующей в/в инфузией
 - 35 мг в течение 60 минут до достижения суммарной максимальной дозы – 100 мг.
 - У пациентов с массой тела < 65 кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела:
 - 15 мг – в/в струйно, затем незамедлительно
 - 0,75 мг/кг (максимум 50 мг) – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с последующей в/в инфузией
 - 0,5 мг/кг (максимум 35 мг) в течение 60 минут.
- б) 3-часовой режим дозирования для пациентов с острым инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после возникновения симптомов.
- У пациентов с массой тела ≥ 65 кг:
 - 10 мг – в/в струйно, затем незамедлительно
 - 50 мг – в/в инфузия в течение первого часа, с последующей в/в инфузией

40 мг в течение 2 часов до достижения суммарной максимальной дозы – 100 мг.

- У пациентов с массой тела <65 кг суммарную дозу корректируют с учетом массы тела:

10 мг – в/в струйно, с последующей незамедлительной в/в инфузией

остальной части дозы из расчета суммарной максимальной дозы – 1,5 мг/кг.

Вспомогательная терапия:

Вспомогательная антитромботическая терапия показана у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST согласно текущим международным рекомендациям.

Тромболитическая терапия острой массивной тромбоэмболии легочной артерии, сопровождающейся нестабильной гемодинамикой

- У пациентов с массой тела ≥ 65 кг:

Суммарная доза, составляющая 100 мг, должна быть введена в течение 2 часов.

Наибольший опыт получен при использовании следующего режима дозирования:

10 мг в/в струйно в течение 1-2 минут, затем незамедлительно

90 мг в/в капельно в течение 2 часов до достижения суммарной максимальной дозы - 100 мг.

- У пациентов с массой тела <65 кг:

10 мг в/в струйно в течение 1-2 минут, затем незамедлительно

в/в инфузия остальной части дозы из расчета суммарной максимальной дозы – 1,5 мг/кг.

Вспомогательная терапия:

После применения препарата АКТИЛИЗЕ в том случае, когда значения АЧТВ менее чем в 2 раза превышают верхнюю границу нормы, должно быть начато (или продолжено) инфузионное применение гепарина. Доза гепарина должна быть скорректирована для поддержания АЧТВ между 50-70 секундами (значения должны превышать исходные в 1,5-2,5 раза).

Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта

Рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы.

Терапия должна быть начата как можно быстрее, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов (см. раздел «Особые указания»). Терапевтический эффект

зависит от времени начала терапии, то есть, чем раньше начато лечение, тем больше вероятность благоприятного результата.

ТАБЛИЦА С РЕЖИМАМИ ДОЗИРОВАНИЯ ПРЕПАРАТА ПРИ ОСТРОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ			
Масса тела (кг)	Общая доза (мг)	Доза струйного введения (мг)	Доза инфузионного введения (мг)
40	36,0	3,6	32,4
42	37,8	3,8	34,0
44	39,6	4,0	35,6
46	41,4	4,1	37,3
48	43,2	4,3	38,9
50	45,0	4,5	40,5
52	46,8	4,7	42,1
54	48,6	4,9	43,7
56	50,4	5,0	45,4
58	52,2	5,2	47,0
60	54,0	5,4	48,6
62	55,8	5,6	50,2
64	57,6	5,8	51,8
66	59,4	5,9	53,5
68	61,2	6,1	55,1
70	63,0	6,3	56,7
72	64,8	6,5	58,3
74	66,6	6,7	59,9
76	68,4	6,8	61,6
78	70,2	7,0	63,2
80	72,0	7,2	64,8
82	73,8	7,4	66,4
84	75,6	7,6	68,0
86	77,4	7,7	69,7
88	79,2	7,9	71,3
90	81,0	8,1	72,9
92	82,8	8,3	74,5
94	84,6	8,5	76,1
96	86,4	8,6	77,8
98	88,2	8,8	79,4
≥ 100	90,0	9,0	81,0

Вспомогательная терапия:

Безопасность и эффективность указанного выше режима терапии, применяемого в сочетании с гепарином или с ингибитором агрегации тромбоцитов (например, ацетилсалициловой кислотой), в первые 24 часа после возникновения симптомов, изучены недостаточно. В связи с этим, в первые 24 часа после начала терапии препаратом АКТИЛИЗЕ применение ингибиторов агрегации тромбоцитов (например, ацетилсалициловой кислоты) или внутривенного введения гепарина следует избегать из-за увеличения риска кровотечений. Если применение гепарина требуется по другим показаниям (например, для профилактики тромбоза глубоких вен), его доза не должна превышать 10 000 МЕ в день, при этом препарат вводится подкожно.

Инструкции по приготовлению раствора

Лиофилизат, содержащийся во флаконе препарата АКТИЛИЗЕ, растворяется в асептических условиях водой для инъекций (в комплекте) так, чтобы конечная концентрация алтеплазы составляла 1 мг/мл (согласно указанной ниже таблице).

Флакон АКТИЛИЗЕ	50 мг
Объем воды для инъекций, добавляемый к лиофилизату	50 мл
Конечная концентрация	1 мг/мл алтеплазы

Таким образом, для получения конечной концентрации алтеплазы, составляющей 1 мг/мл, во флакон препарата АКТИЛИЗЕ, содержащий лиофилизат, должен быть добавлен весь объем прилагаемого растворителя.

- 1) Готовят раствор непосредственно перед применением.
- 2) Снимают защитную пластмассовую крышку с двух флаконов с растворителем и лиофилизатом, поддев их большим пальцем.
- 3) Протирают пробку каждого флакона спиртовой салфеткой.
- 4) Отбирают шприцем воду для инъекций из флакона с растворителем, вводят во флакон с лиофилизатом.
- 5) Аккуратно перемешивают полученную смесь до полного растворения. Необходимо избегать сильного взбалтывания (возможно образование пены).

При появлении пузырьков дают раствору постоять в течение нескольких минут до их исчезновения.

б) Препарат после разведения представляет собой прозрачный бесцветный или светло-желтый раствор. Перед применением необходимо визуально проверить цвет раствора и наличие в нем частиц.

7) Отбирают необходимое количество, используя шприц.

8) Полученный раствор препарата вводится внутривенно непосредственно после его разведения. Неиспользованный раствор утилизируют.

Полученный первоначально раствор может дополнительно разводиться стерильным раствором натрия хлорида 9 мг/мл (0,9%) для инъекций, при этом минимальная концентрация алтеплазы должна составлять не менее 0,2 мг/мл, т.к. не исключается появление помутнения в восстановленном растворе.

Полученный первоначально 1 мг/мл раствор не рекомендуется разводить водой для инъекций или растворами для инфузий на основе углеводов, например, декстрозы в связи с увеличенным помутнением восстановленного раствора.

Препарат АКТИЛИЗЕ не следует смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения.

Побочное действие

Частота побочных реакций, которые могут возникать во время терапии, приведена в виде следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); редко ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно* (частота не может быть оценена по доступным данным).

Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением препарата АКТИЛИЗЕ, является кровотечение ($\geq 1/100$, $< 1/10$: массивные кровотечения; $\geq 1/10$: любые кровотечения), приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина.

Кровоизлияние может произойти в любой части или полости тела и привести к жизнеугрожающей ситуации, временной нетрудоспособности или смерти.

Кровотечения, связанные с тромболитической терапией, можно разделить на две основные категории:

- наружные кровотечения (как правило, из мест пункций или повреждений кровеносных сосудов);
- внутренние кровотечения в любой части или полости тела.

С внутричерепными кровоизлияниями могут быть связаны следующие неврологические симптомы: сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

В сравнении с исследованиями при инфаркте миокарда, число пациентов с острой массивной эмболией легочной артерии и острым ишемическим инсультом, которые участвовали в клинических исследованиях (в пределах 0-4,5 часов от момента возникновения симптомов этих заболеваний), было очень небольшим. Поэтому небольшие числовые различия, отмеченные при сравнении с данными, полученными при остром инфаркте миокарда, были, скорее всего, следствием небольшого объема выборки. Помимо внутричерепного кровоизлияния (как побочного действия) при остром ишемическом инсульте и реперфузионных аритмий (как побочного действия при остром инфаркте миокарда), нет клинических оснований предполагать качественные и количественные различия в спектре побочных действий препарата АКТИЛИЗЕ в случае его применения при острой массивной эмболии легочной артерии и остром ишемическом инсульте или при остром инфаркте миокарда.

Нарушения со стороны иммунной системы:

Редко: анафилактоидные реакции обычно слабо выраженные, но в отдельных случаях могут быть опасными для жизни; возможны сыпь, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, шок или любые другие реакции гиперчувствительности.

Нарушения со стороны нервной системы:

Часто: внутричерепные кровоизлияния, такие как внутримозговое кровоизлияние, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение.

Основным нежелательным явлением были симптоматически выраженные внутричерепные кровоизлияния (их частота достигала 15%). Однако увеличения частоты осложнений или общей смертности установлено не было.

Нарушения со стороны органа зрения:

Редко: кровоизлияния в глаза.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

Очень часто: кровотечения (такие как гематома).

Редко: перикардальное кровотечение, эмболии, которые могут сопровождаться соответствующими последствиями со стороны затронутых внутренних органов.

Неизвестно: кровотечения в паренхиматозные органы (такие как печеночные кровотечения).

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:

Кровотечения из дыхательных путей:

Часто: кровотечение из области глотки.

Нечасто: кровохарканье, носовое кровотечение.

Редко: легочное кровотечение.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

Часто: желудочно-кишечные кровотечения (такие как желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости, кровотечение из десен).

Редко: забрюшинное кровотечение (например, забрюшинная гематома), тошнота.

Неизвестно: рвота.

Тошнота и рвота могут быть также симптомами инфаркта миокарда.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто: экхимозы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Часто: урогенитальные кровотечения (такие как гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей).

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

Часто: кровотечения в месте пункций, кровотечения в месте инъекций (например, гематома в месте установки катетера, кровотечение в месте установки катетера).

Лабораторные и инструментальные данные:

Нечасто: снижение артериального давления.

Неизвестно: повышение температуры тела.

Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций:

Неизвестно: жировая эмболия. Случаи жировой эмболии не наблюдались в рамках клинических исследований, однако отмечались в ходе спонтанных сообщений.

Хирургические и терапевтические манипуляции:

Неизвестно: необходимость в трансфузиях.

Дополнительные побочные реакции при применении при остром инфаркте миокарда

Нарушения со стороны сердца:

Нечасто: реперфузионные аритмии (аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия)

Передозировка

Симптомы

В случае превышения максимальной рекомендованной дозы возрастает риск внутричерепных кровотечений.

Несмотря на относительную специфичность воздействия препарата на фибрин, передозировка может привести к клинически значимому снижению уровня фибриногена и других факторов свертывания крови.

Лечение

В большинстве случаев достаточно прекратить введение препарата АКТИЛИЗЕ и ожидать физиологического восстановления этих факторов. Однако, если развивается серьезное кровотечение, рекомендуются инфузии свежзамороженной плазмы или свежей крови, при необходимости можно назначить синтетические антифибринолитические средства.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Специальных исследований взаимодействия препарата АКТИЛИЗЕ с другими лекарственными препаратами, обычно применяемыми при остром инфаркте миокарда, не проводилось.

Лекарственные средства, влияющие на свертывание крови или изменяющие функцию тромбоцитов

Применение лекарственных средств, влияющих на свертывание крови или изменяющих функцию тромбоцитов, до, во время или после начала терапии препаратом АКТИЛИЗЕ может увеличить риск кровотечения (см. раздел «Противопоказания»).

Ингибиторы АПФ

Одновременное применение ингибиторов АПФ может повышать риск анафилактических реакций. Эти реакции наблюдались чаще у пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

Особые указания

Лечение препаратом АКТИЛИЗЕ должен проводить врач, имеющий опыт проведения тромболитической терапии и возможность контроля ее эффективности. При использовании АКТИЛИЗЕ, также как и других тромболитических препаратов, рекомендуется иметь в распоряжении стандартное реанимационное оборудование и соответствующие лекарственные средства.

Общие меры предосторожности

Гиперчувствительность

После окончания лечения не наблюдалось устойчивого образования антител к рекомбинантной молекуле человеческого активатора тканевого плазминогена. Систематизированного опыта повторного применения препарата АКТИЛИЗЕ не имеется.

Иммуноопосредованные реакции гиперчувствительности, связанные с применением препарата АКТИЛИЗЕ, могут вызываться действующим веществом, гентамицином (остаточные следы от процесса производства) или любым вспомогательным веществом (см. раздел «Противопоказания») или веществом пробки стеклянных флаконов (с лиофилизатом АКТИЛИЗЕ и водой для инъекций), которая содержит натуральный каучук (производное латекса).

Также существует риск реакций гиперчувствительности, опосредованных не иммунологическим механизмом.

Ангионевротический отек является наиболее частой реакцией гиперчувствительности к препарату АКТИЛИЗЕ. Этот риск может повышаться в случае применения по показанию острый ишемический инсульт и/или при совместном применении с ингибиторами АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты, которые получали терапию по зарегистрированным показаниям, должны наблюдаться по поводу риска развития ангионевротического отека в течение и до 24 часов после инфузии.

Рекомендуется регулярный контроль за переносимостью лечения, особенно у пациентов, одновременно получающих ингибиторы АПФ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности (например, ангионевротический отек) инфузию следует прекратить и немедленно назначить соответствующую терапию, которая может включать в себя интубацию.

Кровотечение

Наиболее частым осложнением терапии препаратом АКТИЛИЗЕ является кровотечение. Одновременное применение гепарина может способствовать возникновению кровотечения. Поскольку препарат АКТИЛИЗЕ растворяет фибрин, может возникать кровотечение из мест недавних пункций. Поэтому тромболитическая

терапия требует тщательного наблюдения за зонами возможного кровотечения (включая места введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций). Следует избегать использования жестких катетеров, внутримышечных инъекций и необоснованных манипуляций во время лечения препаратом АКТИЛИЗЕ.

В случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены. В том случае, если в течение 4 часов до начала кровотечения применялся гепарин, следует рассмотреть вопрос о целесообразности введения протамина. В редких случаях, когда указанные выше консервативные меры являются неэффективными и кровотечение продолжается, может быть показано применение препаратов крови.

Трансфузионное введение криопреципитата, свежезамороженной плазмы и тромбоцитов может быть назначено в соответствии с клиническими и лабораторными показателями, определяемыми повторно после каждого введения. Инфузию криопреципитата желательнее проводить до достижения концентрации фибриногена 1 г/л. Можно рассмотреть возможность применения антифибринолитических средств (например, транексамовой кислоты), однако специальных исследований не проводилось.

При остром инфаркте миокарда и эмболии легочной артерии не следует применять препарат АКТИЛИЗЕ в дозе, превышающей 100 мг, а при остром ишемическом инсульте – в дозе более 90 мг, т.к. увеличивается риск внутричерепного кровоизлияния.

При лечении острого инфаркта миокарда следует дополнительно иметь в виду следующие меры предосторожности

Аритмии

Коронарный тромболизис может привести к аритмии, связанной с реперфузией.

Реперфузионные аритмии могут приводить к остановке сердца, представлять угрозу для жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Антагонисты гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеиновых IIb/IIIa рецепторов повышает риск кровотечения.

Тромбоэмболии

Использование тромболитических средств может увеличить риск тромбоэмболий у пациентов с тромбозом левых отделов сердца, например, при митральном стенозе или при фибрилляции предсердий.

При лечении острого ишемического инсульта следует дополнительно иметь в виду следующие меры предосторожности

Лечение должно проводиться под руководством опытного врача, имеющего навыки и опыт оказания интенсивной неврологической помощи. Для контроля назначения лечения соответствующим образом учитываются результаты диагностических обследований, проведенных ранее (см. раздел «Показания к применению», Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта).

Мониторинг артериального давления

Необходимо мониторировать артериальное давление (АД) во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. При повышении систолического АД >180 мм рт. ст. или диастолического АД >105 мм рт. ст. рекомендуется внутривенное применение антигипертензивных препаратов.

Особые группы пациентов со сниженным соотношением польза/риск

Терапевтический эффект снижается у пациентов, перенесших ранее инсульт (см. также раздел «Противопоказания»), или при наличии неконтролируемого сахарного диабета. У таких пациентов соотношение польза/риск считается менее благоприятным, хотя все же остается положительным.

У пациентов с обширными инфарктами мозга отмечается повышенный риск неблагоприятного исхода, в том числе выраженного внутримозгового кровоизлияния и смерти. В таких случаях следует тщательно оценивать соотношение польза/риск проведения терапии.

При инсульте вероятность благоприятного результата лечения уменьшается со временем начала терапии после возникновения симптомов, с увеличением возраста, а также по мере увеличения степени тяжести инсульта и при повышенной концентрации глюкозы в крови. В то же время, вероятность серьезного нарушения дееспособности и смертельного исхода или симптоматического внутримозгового кровоизлияния повышается вне зависимости от лечения.

Отек мозга

Реперфузия ишемизированной области может привести к отеку мозга в зоне инфаркта.

Применение у детей

К настоящему времени опыт применения препарата АКТИЛИЗЕ у детей ограничен. У детей ≥ 16 лет необходимо тщательно оценить ожидаемое соотношение польза/риск на индивидуальной основе.

Лечение детей ≥ 16 лет должно осуществляться согласно клиническим рекомендациям для взрослых пациентов после подтверждения артериальной тромбоэмболии при ишемическом инсульте (после исключения «имитации инсульта»).

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Не применимо. Лекарственный препарат предназначен для терапии неотложных состояний.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в комплекте с растворителем. 1 флакон из бесцветного стекла типа 1, содержащий 50 мг лиофилизата для приготовления раствора для инфузий, укупоренный хлорбутиловой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком и защитной пластмассовой крышкой «Flip off» зеленого цвета и 1 флакон с растворителем 50 мл из бесцветного стекла типа 1, укупоренный хлорбутиловой пробкой, закатанной алюминиевым колпачком и защитной пластмассовой крышкой «Flip off» синего цвета вместе с инструкцией по применению вложены в картонную пачку.

Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С.

Приготовленный раствор может храниться в холодильнике 24 часа, а при температуре не выше 25 °С – до 8 часов (на картонной коробке и на этикетке флакона с лиофилизатом).

При температуре не выше 25 °С (на этикетке флакона с растворителем).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Лиофилизат: 3 года.

Растворитель: 3 года.

Срок годности комплекта определяется по наименьшему сроку годности одного из компонентов.

Не применять препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ, Германия
Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне

Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата

Производство готовой лекарственной формы и первичная упаковка

«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ»

Биркендорфер Штрассе 65, 88397 Биберах-на-Риссе, Германия
или

ООО «НПО Петровакс Фарм»

Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров,
ул. Сосновая, д. 1

Вторичная упаковка и выпускающий контроль качества

«Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ»

Биркендорфер Штрассе 65, 88397 Биберах-на-Риссе, Германия
или

ООО «НПО Петровакс Фарм»

Российская Федерация, 142143, Московская область, г. Подольск, с. Покров,
ул. Сосновая, д. 1

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3

Тел: +7 (495) 544 50 44

Факс: +7 (495) 544 56 20