

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Актилизе® (ACTILYSE®)

Регистрационный номер: П N014214/01

Торговое название: АКТИЛИЗЕ

Международное непатентованное название: алтеплаза

Лекарственная форма:

Лиофилизат для приготовления раствора для инфузий в комплекте с растворителем.

Описание:

Лиофилизат: Белая или бледно-желтая масса.

Растворитель: Бесцветная прозрачная жидкость

Состав:

Активные ингредиенты:

алтеплаза (1 флакон 50 мг)

Растворитель:

вода для инъекций (1 флакон 50 мл)

Вспомогательные вещества:

L-аргинин 1742,0 мг,

фосфорная кислота 536,0 мг,

полисорбат 80 5,0 мг

Остаточные следы: гентамицин (используется в процессе производства).

1 мл раствора после разведения содержит 1 мг алтеплазы.

Фармакотерапевтическая группа: фибринолитическое средство – активатор плазминогена. Код АТХ: B01AD02

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Активный компонент 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 более чем до 80%. 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 более чем до 80%. 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 АКТИЛИЗЕ. Сравнительная эффективность этих двух режимов не проводилась.

Ускоренная инфузия препарата у пациентов с ОИМ

Изучены четыре режима тромболитической терапии. Применение 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 АКТИЛИЗЕ с плацебо, применявшихся в течение 5 часов после возникновения симптомов, у пациентов, получавших АКТИЛИЗЕ, установлено увеличение 30-дневной выживаемости, установлено 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 эмболией легочной артерии

При исследовании, проводившимся у пациентов с ангиографически документированной острой массивной эмболией легочной артерии, установлено, что лечение приводит к достоверному снижению частоты легочной гипертензии, вызывавшейся эмболией легочной артерии.

Пациенты с ишемическим инсультом (острый период)

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

В обычных клинических условиях оценивались безопасность и эффективность 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) в этих исследованиях была сравнима, она составляла 7,3% и 8,6%, смертность (через 3 месяца) составляла 11,3% и 17%.

Пациенты 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. Систематические 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, АКТИЛИЗЕ, применяемая через 3-4,5 часа после возникновения симптомов, достоверно улучшает клинические исходы у пациентов с острым ишемическим инсультом.

Безопасность и эффективность применения АКТИЛИЗЕ в лечении острого ишемического инсульта, которое предпринимается в течение до 4,5 часов после появления 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

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.

Когда АКТИЛИЗЕ применяется с целью восстановления проходимости нефункционирующих катетеров, установленных в центральных венах, достижения фармакологических концентраций в плазме не ожидается.

Показания

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

Доказано, что при остром инфаркте миокарда АКТИЛИЗЕ снижает смертность в первые 30 дней после начала инфаркта.
2. Тромболитическая терапия 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 эмболии легочной артерии не проводилось.
3. Тромболитическая терапия ишемического инсульта в остром периоде.

Лечение должно начинаться как можно раньше, в течение 4,5 часов после возникновения симптомов инсульта и после исключения внутричерепного кровотечения с помощью адекватного метода визуализации (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 активному веществу (алтеплазе), 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 предыдущих 6 месяцев, геморрагический диатез;
- одновременное эффективное лечение пероральными антикоагулянтами, например, варфарином (международное стандартизированное отношение $> 1,3$) (см. «Особые указания», раздел *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 предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда), недавняя черепно-мозговая травма;
- длительная или травматичная сердечно-легочная реанимация (> 2 мин), роды в течение 10 предшествующих дней; недавно произведенная пункция некомперируемого 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 трех месяцев;
- артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен;
- новообразование с повышенным риском развития кровотечения;
- повышенная чувствительность к компонентам препарата.

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

- Гемморрагический инсульт или инсульт неизвестной этиологии в анамнезе
- Ишемический инсульт или транзиторные ишемические атаки в течение последних 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:

- начало симптомов ишемического инсульта более чем за 4,5 часа до начала инфузии, или отсутствие точных сведений о времени начала 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 > 25 (National Institutes of Health Stroke Scale)) 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 предыдущих месяцев;
- возникновение предыдущего инсульта на фоне сахарного диабета;
- 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 (внутривенное введение препаратов) для снижения артериального давления до этих границ;
- концентрация глюкозы в крови < 3 или > 20 ммоль/л

Препарат АКТИЛИЗЕ не показан для терапии острого инсульта у детей и подростков до 18 лет.

Применение препарата у пациентов старше 80 лет (см. раздел «С осторожностью»).

С осторожностью

В следующих случаях при назначении 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 списке противопоказаний), 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 эмболии легочной артерии следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности:

- 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 следующие особые предостережения и меры предосторожности:

Применение АКТИЛИЗЕ у пациентов с острым ишемическим инсультом, по сравнению с применением этого препарата по другим показаниям, сопровождается 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;
- наличие небольших бессимптомных аневризм церебральных сосудов;
- задержка начала лечения;
- у пациентов, которым ранее проводилось лечение ацетилсалициловой кислотой или другими антиагрегантными средствами, возможен повышенный риск внутримозгового кровоизлияния, особенно если применение АКТИЛИЗЕ начато в более поздние сроки. Учитывая повышенный риск мозгового кровоизлияния, применяемая доза алтеплазы не должна превышать 0,9 мг/кг (максимальная доза составляет 90 мг);
- у пациентов старше 80 лет, в сравнении с более молодыми пациентами, может повышаться риск мозгового кровоизлияния и снижаться общая польза лечения. Поэтому вопрос о применении АКТИЛИЗЕ должен тщательно обдумываться и решаться индивидуально с учетом предполагаемого риска.

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 кровотечения.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Опыт применения АКТИЛИЗЕ в периоды беременности и кормления грудью 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 взвешивать соотношение между пользой и потенциальным риском.

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

Вопрос о проникновении алтеплазы в грудное молоко женщины не изучен.

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

Способ применения и дозы

АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов.

1. Инфаркт миокарда

а) 90-минутный (ускоренный) режим дозирования для пациентов с инфарктом миокарда, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после возникновения симптомов:

15 мг - внутривенно (в/в) струйно,

50 мг – в/в инфузия в течение первых 30 минут, с последующей инфузией 35 мг в течение 60 минут до достижения максимальной дозы - 100 мг.

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

15 мг - в/в струйно,

0,75 мг/кг (максимум 50 мг) в течение 30 минут внутривенно (в/в) капельно, с последующей инфузией 0,5 мг/кг (максимум 35 мг) в течение 60 минут.

б) 3-часовой режим дозирования для пациентов, у которых лечение может быть начато в промежутке между 6 и 12 часами после развития симптомов:

10 мг - внутривенно струйно,

50 мг - в/в инфузия в течение первого часа, с последующей в/в инфузией со скоростью 10 мг в течение 30 минут, до достижения в течение 3 часов максимальной дозы 100 мг.

У пациентов с массой тела менее 65 кг суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг.

Рекомендуемая максимальная доза алтеплазы при остром инфаркте миокарда составляет 100 мг.

Вспомогательная терапия:

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

2. Эмболия легочной артерии

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,

90 мг в/в капельно в течение 2 часов.

У пациентов с массой тела менее 65 кг суммарная доза не должна превышать 1,5 мг/кг.

Вспомогательная терапия:

После применения АКТИЛИЗЕ, в том случае, когда значения АЧТВ менее чем в два 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).

3. Ишемический инсульт (острый период):

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

Вспомогательная терапия:

Безопасность и эффективность указанного выше режима терапии, применяемого в сочетании с гепарином и ацетилсалициловой кислотой, в первые 24 часа после возникновения симптомов, изучены недостаточно. В связи с этим, в первые 24 часа после начала терапии АКТИЛИЗЕ применения ацетилсалициловой кислоты или внутривенного введения гепарина следует избегать. 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 использованию/обращению

Сухое вещество, содержащееся во флаконе АКТИЛИЗЕ □ для инъекций (50 мг), растворяется в асептических условиях стерильной водой для инъекций так, чтобы конечная концентрация алтеплазы составляла 1 мг/мл (согласно указанной ниже таблице).

Флакон АКТИЛИЗЕ	50 мг
Объем стерильной воды для инъекций, добавляемый к сухому веществу	50 мл

Конечная концентрация	1 мг/мл алтеплазы
-----------------------	-------------------

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

При приготовлении препарата из соответствующего количества порошка и растворителя полученную смесь следует лишь осторожно перемешать до полного растворения. Необходимо избегать сильного взбалтывания (возможно образование пены).

Препарат после разведения представляет собой прозрачный бесцветный или бледно-желтый раствор. Перед применением необходимо визуально проверить цвет раствора и наличие в нем частиц. Полученный первоначально раствор может дополнительно разводиться стерильным раствором (9 мг/мл, 0,9%) натрия хлорида для инъекций, при этом минимальная концентрация алтеплазы должна составлять 0,2 мг/мл.

Полученный первоначально раствор нельзя дополнительно разводить водой для инъекций или растворами для инфузий на основе углеводов, например, декстрозы. Препарат АКТИЛИЗЕ □ нельзя смешивать с другими лекарственными средствами (даже с гепарином) ни во флаконе для инфузии, ни в общей системе для внутривенного введения.

Побочные эффекты

Применение при инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии и ишемическом инсульте в остром периоде:

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

- наружное кровотечение (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.

Указание о жировой эмболии, не наблюдавшейся в популяции пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, основывается на спонтанном сообщении.

В сравнении с исследованиями при инфаркте миокарда, число пациентов с эмболией легочной артерии и 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 инфаркте миокарда, были, скорее всего, следствием небольшого объема выборки. Помимо внутричерепного кровоизлияния (как побочного действия) при инсульте и реперфузионных аритмий (как побочного действия при инфаркте миокарда), нет клинических оснований предполагать качественные и количественные различия в спектре побочных действий препарата АКТИЛИЗЕ в случае его применения при эмболии легочной артерии и остром ишемическом инсульте или при инфаркте миокарда.

Нарушения со стороны иммунной системы:

анафилактикоидные реакции, они обычно выражены слабо, но в отдельных случаях могут быть опасными для жизни;

возможны сыпь, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, снижение АД, шок или любые другие реакции гиперчувствительности.

В случае развития этих реакций должна применяться общепринятая противоаллергическая терапия. Установлено, что у относительно большей части пациентов с подобными реакциями одновременно применялись ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. Анафилактические реакции (в строгом смысле этого понятия, то есть обусловленные IgE) на АКТИЛИЗЕ не известны. В редких случаях (менее 0,1 %) наблюдалось транзиторное образование антител к АКТИЛИЗЕ (в низких титрах), но клиническая значимость этого феномена не установлена.

Нарушения со стороны глаз:

кровоизлияния в сетчатку глаза.

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы:

перикардальное кровотечение,

кровотечения (такие как гематома);

эмболии, которые могут сопровождаться соответствующими последствиями со стороны затронутых внутренних органов;

кровотечения в паренхиматозные органы (такие как внутривенные кровотечения, легочные кровотечения).

Нарушения со стороны органов дыхания, органов грудной полости и средостения:

кровотечения из дыхательных путей (такие как кровотечение из области глотки, кровохарканье, носовое кровотечение).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

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, забрюшинное кровотечение (например, забрюшинная гематома), тошнота, рвота. Тошнота и рвота могут быть также симптомами инфаркта миокарда.

Нарушения со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки:
эхимозы.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:
урогенитальные кровотечения (такие как гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей).

Нарушения общего характера и реакции в месте введения препарата:
кровотечения в месте пункций,
кровотечения в месте инъекций
(например, гематома в месте установки катетера, кровотечение в месте установки катетера).

Реакции, выявленные при специальных исследованиях:
снижение артериального давления;
повышение температуры тела.

Повреждения, токсические явления и осложнения вследствие процедур, связанных с применением препарата:
жировая эмболия.

Необходимость в проведении хирургических и терапевтических процедур:
необходимость в трансфузиях.

Применение при инфаркте миокарда:

Нарушения со стороны сердца:
реперфузионные аритмии (аритмия, экстрасистолия, мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия).

Реперфузионные аритмии могут привести к остановке сердца, угрожать жизни и потребовать применения общепринятой антиаритмической терапии.

Применение при инфаркте миокарда и эмболии легочной артерии:

Нарушения со стороны нервной системы:
внутричерепное кровоизлияние (такие как, кровоизлияние в головной мозг, церебральная гематома, гемморрагический инсульт, гемморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоизлияние).

Применение при ишемическом инсульте (острый период):

Нарушения со стороны нервной системы:
внутричерепное кровоизлияние (такие как, кровоизлияние в головной мозг, церебральная гематома, гемморрагический инсульт, гемморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровоизлияние).
Основным нежелательным явлением были симптоматически выраженные внутричерепные кровоизлияния (их частота достигала 10%). Однако увеличения частоты осложнений или общей смертности установлено не было.

Передозировка

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

В большинстве случаев достаточно прекратить введение 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 препаратами

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

Применение лекарственных средств, влияющих на свертывание крови или изменяющих функцию тромбоцитов, до, во время или после начала терапии АКТИЛИЗЕ может увеличить риск кровотечения.

Одновременное применение ингибиторов АПФ может повышать риск анафилактикоидных реакций. Эти реакции наблюдались у относительно большей части пациентов, получавших ингибиторы АПФ.

Особые указания

Лечение 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 устойчивого образования антител к рекомбинантному человеческому активатору тканевого плазминогена не наблюдалось.

Систематизированного опыта повторного применения АКТИЛИЗЕ не имеется. Анафилактикоидные реакции, связанные с применением АКТИЛИЗЕ, возникают редко и могут вызываться гиперчувствительностью к активному веществу (алтеплаза), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу. Пробка стеклянного флакона с лиофилизатом АКТИЛИЗЕ содержит натуральный каучук (производное латекса), который может вызывать аллергические реакции.

В случае развития анафилактикоидной реакции, инфузию следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Рекомендуется регулярный контроль за переносимостью лечения, особенно у пациентов, одновременно получающих ингибиторы АПФ (см. раздел «Побочные эффекты»).

Кровотечение

Наиболее частым осложнением терапии АКТИЛИЗЕ является кровотечение. Одновременное применение гепарина может способствовать возникновению кровотечения. Поскольку 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 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, 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 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 особые предостережения и меры предосторожности:

Аритмии

Коронарный тромбозис 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 гликопротеина Iib/IIIa

Сопутствующее применение антагонистов гликопротеина Iib/IIIa 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 особые предостережения и меры предосторожности:

Лечение должно проводиться под руководством опытного врача, имеющего навыки и опыт оказания интенсивной неврологической помощи. Для контроля назначения лечения могут соответствующим образом учитываться результаты диагностических обследований, проведенных ранее (см. раздел «Показания», 3. Тромболитическая терапия ишемического инсульта в остром периоде).

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.

Лечебный эффект снижается у пациентов, перенесших ранее инсульт, или при наличии неконтролируемого сахарного диабета. У таких пациентов соотношение польза-риск считается менее благоприятным, хотя все же остается положительным. У пациентов с инсультом легкой степени тяжести риск превышает ожидаемую пользу, поэтому применение АКТИЛИЗЕ не рекомендуется.

У пациентов с тяжелой формой инсульта повышен риск внутричерепного кровотечения и смерти, в этих случаях АКТИЛИЗЕ применять не следует.

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

При инсульте вероятность благоприятного результата лечения уменьшается 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 серьезного внутричерепного кровоизлияния повышается вне зависимости от лечения. АКТИЛИЗЕ не следует применять у пациентов с тяжелой формой инсульта (по клиническим данным и/или

по данным визуализирующих исследований) и в тех случаях, когда исходные значения глюкозы крови составляют <50 мг/дл или > 400 мг/дл.

Реперфузия ишемизированной области может привести к отеку мозга в зоне инфаркта. Из-за повышенного риска геморрагий применение антиагрегантов не следует начинать в течение первых 24 часов после проведения тромболитика с помощью алтеплазы.

К настоящему времени опыт применения АКТИЛИЗЕ у детей ограничен.

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 коробку.

Условия хранения

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

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

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

Срок годности

3 года

Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

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

Берингер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Германия, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Бингерштрассе 173

Производитель:

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ

Германия, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Бингерштрассе 173

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/Факс: 8 800 700 99 93