

**Инструкция по медицинскому применению лекарственного
препарата АКТИЛИЗЕ® (ACTILYSE®)**

Регистрационный номер: П №014214/01 от 31.07.08

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:	1 флакон	1 мл раствора после разведения
Алтеплаза	50,0 мг	1,0 мг

Вспомогательные вещества: L-аргинин, фосфорная кислота, полисорбат 80.

Растворитель: вода для инъекций

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.

Применение АКТИЛИЗЕ® (100 мг в течение 90 минут) совместно с внутривенным введением гепарина более чем у 40000 пациентов с острым инфарктом миокарда привело к снижению 30-дневной смертности (6,3%) по сравнению с применением стрептокиназы (1,5 млн. ед. в течение 60 минут) совместно с подкожным или внутривенным введением гепарина (7,3%). Показано, что через 60 и 90 минут после тромболизиса у пациентов, получавших АКТИЛИЗЕ®, выявлялась более высокая частота восстановления проходимости сосудов в зоне инфаркта, чем в случае

применения стрептокиназы. Через 180 минут после начала терапии и позже различий в частоте открытия просвета сосудов отмечено не было.

30 дневная смертность у пациентов, получающих АКТИЛИЗЕ[®], снижается по сравнению с пациентами, не получающими тромболитическую терапию.

При применении АКТИЛИЗЕ[®] снижается высвобождение фермента альфа-гидроксibuтират-дегидрогеназы (HBDH). У пациентов, получающих АКТИЛИЗЕ, по сравнению с пациентами, не получающими тромболитическую терапию, отмечается менее значительное повреждение общей функции левого желудочка сердца и меньшая выраженность регионарных нарушений подвижности стенок левого желудочка.

Применение АКТИЛИЗЕ[®] (100 мг в течение 3 часов) у пациентов с инфарктом миокарда (в случае начала терапии в течение 6-12 часов после появления симптомов), приводило к уменьшению смертности в первые 30 дней по сравнению с плацебо. Лечебный эффект у пациентов с четкими признаками инфаркта миокарда может отмечаться и в тех случаях, когда лечение начиналось в течение 24 часов после появления симптомов.

У пациентов с острой массивной эмболией легочной артерии, сопровождающейся неустойчивой гемодинамикой, применение АКТИЛИЗЕ[®] ведет к быстрому уменьшению размеров тромба и снижению давления в легочной артерии, однако данные о смертности отсутствуют.

При применении препарата при ишемическом инсульте (в первые три часа после начала симптомов), установлено более частое достижение благоприятного результата (отсутствие или минимальная степень выраженности нарушений дееспособности) по сравнению с плацебо.

В случае начала терапии в более поздние сроки эффективность препарата снижается. Результаты же мета-анализа всех пациентов, получавших терапию в течение первых 3 часов после начала инсульта, подтвердили наличие положительного эффекта у алтеплазы.

Несмотря на повышенный риск серьезных и даже фатальных внутричерепных кровоизлияний, вероятность развития благоприятного исхода терапии алтеплазой по сравнению с плацебо увеличивалась на 14,9% (95%-доверительные интервалы: 8,1% и 21,7%). Эти данные не позволяют сделать определенный вывод в отношении влияния терапии на смертность. Соотношение польза/риск в случае применения алтеплазы в течение 3 часов после начала инсульта (с учетом приведенных выше предостережений) в целом можно считать благоприятным, хотя данные

исследований не позволяют сделать однозначный вывод в отношении влияния терапии на смертность.

Мета-анализ всех имеющихся клинических данных показывает, что алтеплаза менее эффективна у пациентов, лечение которых начинается спустя 3 часа (через 3-6 часов) после начала симптомов, по сравнению с терапией, предпринимаемой в первые 3 часа после развития клинических проявлений, при этом риск осложнений в первом случае более высокий, что приводит к неблагоприятному итогу соотношения польза/риск.

Вследствие относительной специфичности в отношении фибрина, применение алтеплазы в дозе 100 мг ведет к умеренному уменьшению уровня 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 через 4 часа уменьшаются, соответственно, до 20% и 35% от исходных уровней, и через 24 часа вновь повышаются более чем до 80%. Значительное и длительное уменьшение уровня циркулирующего фибриногена отмечено лишь у нескольких пациентов.

Фармакокинетика

АКТИЛИЗЕ® быстро выводится из кровотока и метаболизируется главным образом в печени (плазменный клиренс составляет 550-680 мл/мин.). Значимый период полувыведения из плазмы ($T_{1/2\alpha}$) составляет 4-5 минут. Это означает, что через 20 минут в плазме остается менее 10% от исходного количества препарата. Показано, что для оставшегося количества препарата $T_{1/2\beta}$ составляет около 40 минут.

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 острой массивной эмболии 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 легочной эмболии не проводилось.
3. Тромболитическая терапия острого ишемического инсульта. Показана только в том случае, если начинается в течение первых 3 часов после развития симптомов инсульта и если исключено внутримозговое кровоизлияние (геморрагический инсульт) (с помощью соответствующих методов визуализации, например, компьютерной томографии (КТ) головного мозга).

Противопоказания

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

- значительное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев, геморрагический диатез;
- одновременный прием пероральных антикоагулянтов, например, варфарина (международное стандартизированное отношение $> 1,3$);
- заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге);
- внутримозговое (в том числе субарахноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе; подозрение на наличие геморрагического инсульта;
- тяжелая неконтролируемая артериальная гипертензия;
- обширное хирургическое вмешательство или значительная травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму в сочетании с данным острым инфарктом 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 следующее противопоказание:

- 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 3 часов.

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

- начало симптомов ишемического инсульта более чем за 3 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 ядерного магнитного резонанса);
- 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 тромбиновое время (АЧТВ);
- применение антиагрегантов на момент инфузии и в течение первых 24 часов после инфузии;

- число тромбоцитов менее 100 000/мм³;
- 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;
- уровень глюкозы в крови <50 или > 400 мг/дл.

Препарат АКТИЛИЗЕ[®] не показан для терапии острого инсульта у детей и подростков до 18 лет, и у взрослых старше 80 лет.

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.

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 (>75 лет), 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 использованием этого препарата по другим показаниям, сопровождается заметно 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;
- 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).

Лечение не следует начинать позднее, чем через 3 часа после начала 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.

Беременность и лактация

Опыт применения АКТИЛИЗЕ® в периоды беременности и кормления грудью очень ограничен. При заболеваниях, непосредственно угрожающих жизни, необходимо взвешивать соотношение между пользой и потенциальным риском.

Вопрос о проникновении алтеплазы в грудное молоко не изучен.

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

Способ применения и дозы

АКТИЛИЗЕ® следует применять как можно быстрее после начала 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 начала 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 противосвертывающая 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 ч.

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 ч.

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 исходный уровень в 1,5 – 2,5 раза).

3. Ишемический инсульт:

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 после начала симптомов (желательно в течение 3 часов).

Вспомогательная терапия:

Безопасность и эффективность указанного выше режима терапии, применяемого в сочетании с гепарином и ацетилсалициловой кислотой, в первые 24 часа после начала 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 стерильных 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
Конечная концентрация: 1 мг алтеплазы/мл	50 мл

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

После разведения полученный раствор вводят внутривенно как описано выше.

Не рекомендуется дальнейшее разведение полученного раствора стерильным физиологическим раствором (0,9%) ниже минимальной концентрации алтеплазы 0,2 мг/мл, так как возможно помутнение раствора.

Полученный первоначально раствор нельзя в дальнейшем 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

Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением АКТИЛИЗЕ®, является кровотечение, (> 1:100, ≤1:10: массивные кровотечения; > 1:10: любые кровотечения) приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина.

Может произойти кровотечение 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 кровотечениями могут быть связаны следующие неврологические симптомы: сонливость, афазия, гемипарез, судороги.

Случай эмболизации кристаллами холестерина, не наблюдавшейся в популяции пациентов, участвовавших в клинических исследованиях, основывается на отдельном сообщении.

В сравнении с исследованиями при инфаркте миокарда, число пациентов с эмболией легочной артерии и инсультом, которые участвовали в клинических исследованиях (в пределах 0 - 3 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.

Применение при инфаркте миокарда:

Нарушения со стороны сердца:

> 1:10: реперфузионные аритмии, (желудочковая аритмия, экстрасистолия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада от I степени до полной блокады, брадикардия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия) происходят в тесной временной связи с терапией АКТИЛИЗЕ®. 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:

> 1:1000, ≤1:100 внутримозговое кровоизлияние (такие как кровоизлияние в мозг, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутримозговая гематома, внутримозговое кровоизлияние)

Применение при остром ишемическом инсульте:

Нарушения со стороны нервной системы:

> 1:100, ≤1:10 внутримозговое кровоизлияние. (такие как кровоизлияние в мозг, мозговая гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутримозговая гематома, субарахноидальное кровоизлияние). Основным нежелательным явлением были клинически выраженные внутримозговые кровоизлияния (их частота достигала 10%). Однако увеличения частоты осложнений или общей смертности установлено не было.

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

Нарушения со стороны иммунной системы

> 1:1000, ≤1:100 анафилактические реакции. Они обычно выражены слабо, но в отдельных случаях могут быть опасными для жизни. Возможны сыпь, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, гипотензия, шок или любые другие аллергические реакции. 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 наблюдалось транзиторное образование антител к АКТИЛИЗЕ® (в низких титрах), но клиническая значимость этого феномена не установлена.

Нарушения со стороны глаз

≤1:10000 кровоизлияние в глаз

Нарушения со стороны сердца:

> 1:1000, ≤1:100 перикардальное кровотечение

Со стороны сосудов:

> 1:10 кровотечения (такие как гематома)

> 1:1000, ≤1:100 тромбозы, которые могут сопровождаться соответствующими последствиями со стороны затронутых внутренних органов.

> 1:10000, ≤1:1000 кровотечения из паренхиматозных органов (такие как внутрипеченочные кровотечения, легочные кровотечения)

Со стороны органов дыхания, органов грудной полости и средостения:

> 1:100, ≤1:10 кровотечения из дыхательных путей (такие как глоточное кровотечение, кровохарканье, носовое кровотечение).

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:

- > 1:100, ≤1:10 желудочно-кишечные кровотечения (такие как желудочное кровотечение, кровотечение из язвы желудка, кровотечение из прямой кишки, кровавая рвота, мелена, кровотечение из ротовой полости), тошнота, рвота. Тошнота и рвота могут быть также симптомами инфаркта миокарда.
- > 1:1000, ≤1:100 кровоизлияния в забрюшинное пространство (такие как забрюшинная гематома), кровотечение из десен.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

- > 1:100, ≤1:10 экхимозы

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

- > 1:100, ≤1:10 урогенитальные кровотечения (такие как гематурия, кровотечения из мочевыводящих путей)

Нарушения общего характера и реакции в месте введения препарата:

- > 1:100 наружные кровотечения, обычно из мест пункций (кровотечения в месте инъекции) или из поврежденных кровеносных сосудов (гематома в месте постановки катетера, кровотечение в месте постановки катетера, кровотечение в месте пункции),

Реакции, выявленные при специальных исследованиях:

- > 1:10 снижение артериального давления
- > 1:100, ≤1:10 повышение температуры тела.

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

- > 1:10000, ≤1:1000 жировая эмболизация (эмболизация кристаллами холестерина), что может приводить к соответствующим последствиям со стороны затронутых внутренних органов.

Необходимость в проведении хирургических и терапевтических процедур:

> 1:100, ≤1:10 необходимость в переливании цельной крови.

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 свежезамороженной 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 анафилактических 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

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 использования протамина сульфат. В редких случаях, когда указанные выше консервативные меры являются неэффективными, кровотечение продолжается, может быть показано применение препаратов крови. Транфузионное 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, транексамовая 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.

Опыт применения АКТИЛИЗЕ® у детей ограничен.

После окончания лечения устойчивого образования антител к рекомбинантному человеческому активатору тканевого плазминогена не наблюдалось. Систематизированного опыта повторного применения АКТИЛИЗЕ® не имеется. В случае развития анафилактической реакции, инфузию следует прекратить и назначить соответствующее лечение. Рекомендуется регулярный контроль за переносимостью лечения, особенно у пациентов, одновременно получающих ингибиторы АПФ (см. Побочные эффекты).

При лечении острого инфаркта миокарда следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности:

Аритмии

Коронарный тромболизис может привести к аритмии, связанной с реперфузией.

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 инсульта следует дополнительно иметь в виду следующие особые предостережения и меры предосторожности:

Лечение должно проводиться исключительно опытным врачом, имеющим навыки и опыт оказания интенсивной неврологической помощи, в условиях специализированного отделения, имеющего возможность провести весь комплекс нейровизуализационных исследований.

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 легким инсультом (пациенты с сохраненной повседневной активностью, NIHSS ≤ 6) риск превышает ожидаемую пользу, поэтому применение АКТИЛИЗЕ® не рекомендуется.

У пациентов с очень тяжелым инсультом повышен риск внутрисерпного 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 повышенных уровнях глюкозы в крови. В то же время, вероятность серьезного нарушения дееспособности и смертельного исхода или серьезного внутрисерепного кровоизлияния повышается вне зависимости от лечения. АКТИЛИЗЕ® не следует применять у пациентов старше 80 лет, в случае тяжелого 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 ингибиторов агрегации тромбоцитов не следует начинать в течение первых 24 часов после проведения тромболизиса с помощью алтеплазы.

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

Производитель

Берингер Ингельхайм Фарма ГмбХ и Ко.КГ, Германия.

Адрес: Бингерштрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Представительство в РФ:

119049, Москва, ул. Донская, 29/9, строение 1

Тел.: (495) 411-78-01, Факс: (495) 411-78-02