

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ПУРОЛАЗА®

Регистрационный номер: Р N000028/01

Торговое наименование: Пуролаза®

Международное непатентованное или группировочное наименование: проурокиназа

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения.

Состав на один флакон:

Флакон с лиофилизатом содержит:

Действующее вещество:

Проурокиназа рекомбинантная – 2 000 000 МЕ;

Вспомогательное вещество:

Натрия хлорид – 180 мг.

Флакон с растворителем содержит:

Натрия хлорид – 180 мг; вода для инъекций – до 20 мл.

Описание:

Ллиофилизат: аморфный порошок или пористая масса белого цвета без запаха.

Растворитель: прозрачная бесцветная жидкость.

Восстановленный раствор: прозрачный бесцветный раствор.

Фармакотерапевтическая группа: фибринолитическое средство.

Код АТХ: B01AD

Фармакологические свойства.

Фармакодинамика

Рекомбинантный фибрин-специфичный активатор плазминогена урокиназного типа. Действующее вещество представляет собой модифицированную проурокиназу человека с молекулярной массой 46 000 Да, которая отличается от природного фермента модификацией его регуляторной части, N-концевого рецептор-связывающего домена. Специфически взаимодействует с фибрин-связанным плазминогеном и катализирует превращение плазминогена в плазмин – протеазу, способную лизировать фибриновые сгустки (тромбы). Специфическая удельная активность модифицированного фермента по отношению к плазминогену соответствует удельной активности природной проурокиназы.

Фармакокинетика

Проурокиназа выводится из кровотока и метаболизируется в печени и почках. Период полувыведения ($T_{1/2}$) рекомбинантной проурокиназы из кровотока составляет 36 ± 6 мин и заметно (примерно в 4 раза) превышает величину соответствующего параметра немодифицированной проурокиназы.

Показания к применению.

Острый инфаркт миокарда в первые 12 часов от момента развития заболевания (в качестве тромболитического средства).

Противопоказания:

- заболевания, проявляющиеся повышенной кровоточивостью (геморрагические диатезы – гемофилия, тромбоцитопения и т.д.) или состояния с высоким риском развития кровотечений;
- гиперчувствительность к препарату;
- обширное хирургическое вмешательство или обширная травма давностью до 4-х недель;
- реанимационные мероприятия, потребовавшие интенсивного непрямого массажа сердца, включая сердечно-легочную реанимацию более 10 мин;
- кардиогенный шок (IV класс по Киллипу);
- заболевания печени с выраженными нарушениями системы гемостаза;
- пункция некомпессируемых сосудов (v. subclavia);
- диабетическая геморрагическая ретинопатия;
- предшествующий геморрагический инсульт;
- систолическое артериальное давление (АД) ≥ 180 мм рт. ст. или диастолическое АД ≥ 110 мм рт. ст., рефрактерное к лечению;
- подозрение на расслоение аорты;
- септический эндокардит;
- беременность, период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет, так как эффективность и безопасность препарата у данной группы лиц не изучена.

С осторожностью:

- 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;
- пожилой возраст.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания.

Опыт применения проурокиназы при беременности ограничен, поэтому невозможно оценить соотношение между пользой и потенциальным риском применения препарата.

Применение препарата Пулолаза® при беременности не рекомендуется.

Неизвестно, проникает ли проурокиназа в грудное молоко. Не рекомендуется применение препарата Пулолаза® в период грудного вскармливания.

Способ применения и дозы.

Только для внутривенного введения!

Препарат необходимо вводить как можно раньше с момента возникновения клинической симптоматики. Чем раньше начато лечение, тем выше эффективность тромболитической терапии. Восстановление коронарного кровотока в первые 12 часов от начала заболевания достоверно улучшает прогноз инфаркта миокарда.

Рекомендованная общая доза препарата не должна превышать 100 000 МЕ/кг массы тела.

Препарат может вводиться по схеме «двойного болюса» или по схеме «болюс плюс инфузия».

Введение препарата по схеме «двойного болюса».

Препарат вводят внутривенно по схеме «двойного болюса»: первый болюс 4 000 000 + второй болюс (0 – 4 000 000) МЕ, в дозе 4 000 000 – 8 000 000 МЕ в зависимости от массы тела пациента согласно Таблице 1. Доза первого болюса не должна превышать 4 000 000 МЕ.

Таблица 1. Зависимость дозы препарата от массы тела пациента при введении по схеме «двойного болюса»

Масса пациента (кг)	Доза препарата Пулолаза® (МЕ)	Объем раствора для введения (мл) (флакон 2 000 000 МЕ разводится в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида)	
		Первый болюс: два флакона по 2 000 000 МЕ	Второй болюс (через 25 мин): 1 – 2 флакона по 2 000 000 МЕ
до 60	4 000 000 (однократный болюс)	40	0
свыше 60 до 75	4 000 000 + 1 000 000	40	10 (0,5 флакона)
свыше 75 до 90	4 000 000 + 2 000 000	40	20 (1,0 флакон)
свыше 90 до 110	4 000 000 + 3 000 000	40	30 (1,5 флакона)
свыше 110	4 000 000 + 4 000 000	40	40 (2,0 флакона)

Схема введения препарата:

содержимое двух флаконов препарата (4 000 000 МЕ) тщательно растворяют в 40 мл 0,9 % раствора натрия хлорида (по 20 мл на каждый флакон) и весь объем (40 мл) вводят внутривенно в виде первого болюса струйно. Если масса пациента превышает 60 кг, то вводят второй дополнительный болюс в дозе согласно Таблице 1. Для этого содержимое

дополнительного флакона(ов) препарата растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и 10 – 40 мл (1 000 000 – 4 000 000 МЕ) из общего объема вводят через 25 мин после первого болюса внутривенно в виде второго болюса струйно.

Для обеспечения надежной растворимости препарата растворять каждый флакон в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, а не в меньшем объеме. Концентрация раствора препарата в 0,9 % растворе натрия хлорида не должна превышать 100 000 МЕ/мл. Раствор препарата готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению.

Введение препарата по схеме «болюс + инфузия».

У пациентов с массой тела от 60 до 85 кг препарат вводят внутривенно в общей дозе 6 000 000 МЕ (2 000 000 МЕ болюсно, затем 4 000 000 МЕ в виде инфузии в течение 60 мин).

У пациентов с массой тела более 85 кг препарат вводят внутривенно в общей дозе 8 000 000 МЕ (2 000 000 МЕ болюсно, затем 6 000 000 МЕ в виде инфузии в течение 60 мин).

У пациентов с массой тела менее 60 кг препарат вводят внутривенно по схеме: 2 000 000 МЕ болюсно, затем в виде инфузии в течение 60 мин, доза которой рассчитывается по формуле: $100\,000\text{ МЕ/кг} \times [\text{масса тела в кг}] \text{ минус } 2\,000\,000\text{ МЕ}$.

Схема введения препарата:

содержимое одного флакона (2 000 000 МЕ) растворяют в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида и вводят болюсно. Для приготовления инфузионного раствора содержимое двух (4 000 000 МЕ) или трех (6 000 000 МЕ) флаконов растворяют в 0,9 % растворе натрия хлорида (по 20 мл на каждый флакон), затем общий объем раствора доводят до 100 мл и вводят внутривенно в течение 60 мин.

Для обеспечения надежной растворимости препарата растворять каждый флакон в 20 мл 0,9 % раствора натрия хлорида, а не в меньшем объеме. Концентрация раствора препарата в 0,9 % растворе натрия хлорида не должна превышать 100 000 МЕ/мл. Раствор препарата готовится непосредственно перед применением и не подлежит хранению.

Побочное действие.

Самой частой нежелательной реакцией, связанной с применением препарата Пуролаза[®], является кровотечение, 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:

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

Частота побочных эффектов: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $<1/100$), редко ($\geq 1/10000$ до $<1/1000$), очень редко ($<1/10000$), частота не установлена (в настоящее время данные о распространенности побочных реакций отсутствуют).

Нарушения со стороны иммунной системы:

редко: анафилактикоидные реакции (сыпь, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, шок).

При развитии реакций гиперчувствительности применяется общепринятая противоаллергическая терапия.

Анафилактические реакции (то есть обусловленные IgE) даже при повторном введении препарата не наблюдались.

Нарушения со стороны нервной системы:

часто: внутричерепные кровоизлияния (кровоизлияние в головной мозг, церебральная гематома, геморрагический инсульт, геморрагическая трансформация инсульта, внутричерепная гематома, субарахноидальное кровотечение).

При подозрении на развитие геморрагического инсульта необходима срочная консультация невролога и проведение соответствующего обследования (компьютерная томография и др.) и лечения.

Нарушения со стороны сердца:

нечасто: реперфузионные аритмии (аритмия, экстрасистолия, мерцательная аритмия, атриовентрикулярная блокада от 1 степени до полной блокады, брадикардия, тахикардия, желудочковая аритмия, фибрилляция желудочков, желудочковая тахикардия).

При возникновении реперфузионной аритмии может потребоваться применение общепринятой антиаритмической терапии.

Нарушения со стороны сосудов:

очень часто: гематома;

часто: кровотечение в месте пункции и/или инъекции, желудочно-кишечное кровотечение, урогенитальное кровотечение;

нечасто: носовое кровотечение, кровотечение из десен;

редко: забрюшинное кровотечение, эмболии, которые могут сопровождаться соответствующими последствиями со стороны затронутых внутренних органов.

При развитии серьезных осложнений – внутренних кровотечений (снижения гемоглобина более чем на 3 г/дл), требуется немедленная остановка введения препарата и при необходимости переливание крови.

Введение препарата в терапевтических дозах, как правило, не приводит к снижению АД.

Нарушение со стороны почек и мочевыводящих путей:

нечасто: почечная недостаточность.

Общие расстройства и нарушения в месте введения:

нечасто: повышение температуры тела, озноб.

Передозировка.

Симптомы: геморрагические осложнения.

Лечение: небольшие кровотечения могут быть остановлены без прекращения введения препарата путем временного прекращения инфузии гепарина с дополнительным контролем АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время).'

При возникновении жизнеугрожающих кровотечений, введение препарата следует остановить и назначить свежезамороженную плазму или цельную кровь. При необходимости, для нейтрализации эффекта препарата, можно ввести антифибринолитическое средство, например аминокапроновую или транексамовую кислоту.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами.

Риск кровотечений может повышаться при одновременном применении антиагрегантов, непрямых антикоагулянтов, при передозировке гепарина (более 4000 ед) и других препаратов, действующих на свертывающую систему крови.

Особые указания.

Лечение инфаркта миокарда должно проводиться квалифицированными специалистами согласно стандартам и действующим российским клиническим рекомендациям оказания медицинской помощи пациентам с острым инфарктом миокарда с обязательным применением антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии.

Введение препарата Пуролаза[®], как и других тромболитических средств, на догоспитальном и госпитальном этапах рекомендуется проводить в условиях, когда в наличии имеется стандартное реанимационное оборудование и необходимые лекарственные средства. При возможности, через 3 – 24 часа или ранее при отсутствии реперфузии рекомендуется проведение ангиографии для решения вопроса о необходимости ЧКВ, при наличии медицинских показаний.

Дополнительные рекомендации по применению антикоагулянтной и антитромбоцитарной терапии для увеличения эффективности терапии препаратом Пуролаза[®].

Рекомендуется одновременное применение ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела и гепарина, которые следует вводить сразу после установления диагноза острого инфаркта миокарда. Рекомендуемая начальная доза ацетилсалициловой кислоты составляет 160 – 250 мг. В этом случае для быстрого начала действия препарата необходимо применять таблетку ацетилсалициловой кислоты, не покрытую кишечнорастворимой оболочкой. Первую дозу обязательно разжевать и дождаться всасывания ее из полости рта. В последующем рекомендуется прием ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 – 100 мг в сутки неопределенно долго после перенесенного инфаркта. Клопидогрел применяют в нагрузочной дозе 300 мг с переходом на поддерживающую дозу 75 мг в сутки на протяжении первых 12 месяцев после перенесенного инфаркта миокарда. Доза гепарина рассчитывается в зависимости от массы тела. Введение гепарина рекомендуется начать с болюса внутривенно из расчета 60 ед/кг, но не более 4000 ед, с последующим инфузионным введением гепарина в течение 24 – 48 часов со скоростью 1000 ед/час под контролем АЧТВ каждые 3 часа до повышения АЧТВ в 2 – 2,5 раза выше исходных значений.

Одновременное применение нефракционированного гепарина или низкомолекулярных гепаринов и двойной антитромбоцитарной терапии (250 мг ацетилсалициловой кислоты + 300 мг клопидогрела) увеличивает вероятность развития кровотечений. Тромболитическое лечение требует тщательного наблюдения за зонами возможного возникновения кровотечения, включая место введения катетера, артериальных и венозных пункций, разрезов и инъекций. Следует избегать применения жестких катетеров, внутримышечных инъекций и пункций некомпенсируемых сосудов.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами.

Не применимо, учитывая показания к применению.

Форма выпуска.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного введения 2 000 000 МЕ.

Лиофилизат: по 2 000 000 МЕ во флаконы вместимостью 25 мл или 50 мл из стекла 1-го гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми и завальцованные комбинированными или алюминиевыми колпачками или алюминиево-пластиковыми колпачками.

Растворитель: по 20 мл во флаконы вместимостью 25 мл из стекла 1-го гидролитического класса, укупоренные пробками резиновыми и завальцованные комбинированными или алюминиевыми колпачками или алюминиево-пластиковыми колпачками.

На каждый флакон наносят самоклеящуюся этикетку.

По 1 флакону с лиофилизатом вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона или по 1 флакону с лиофилизатом и 1 флакону с растворителем вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона, снабженную разделителем.

Условия хранения. В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности. Лиофилизат – 3 года, растворитель – 3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска. Отпускают по рецепту.

Наименование, адрес производителя лекарственного препарата.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России).

Адрес: 121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, тел./факс (499) 149-02-13.

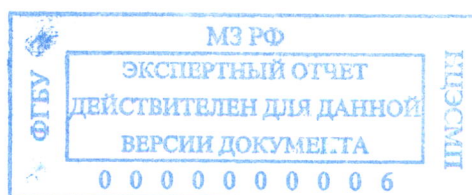
Претензии потребителей направлять в адрес ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

121552, г. Москва, ул. Черепковская 3-я, д. 15А, тел./факс (499) 149-02-13.

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
Заместитель генерального директора –
директор ЭПМБП



В.А. Матолыгин



138522